


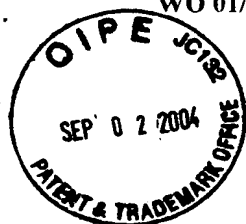
Verification of Translation



This is to verify that the attached English language document, identified as PCT/EP01/06583, is a true and accurate translation of the original German language document DE 100 28 875.8 to the best of my knowledge and belief.

Executed this 25 day of August, 2004.


Dr. Mathias Ricker, Patentanwalt
JONES DAY
Prinzregentenstrasse 11
D-80538 München



5 **Computer-aided optimization of substance libraries**

The present invention relates to an apparatus and a method for optimizing substance libraries comprising at
10 least two substances.

More precisely, the invention relates to a computer-aided method which permits the successive material optimization of non-molecular substance libraries with
15 respect to a defined application and/or the optimization of the test parameters which are relevant to the application or are important to the process of selected substances within a predefined parameter space or a parameter space resulting during the optimization
20 (altered with respect to the predefined parameter space), an apparatus suitable therefor, comprising a substrate, the substance library per se which can be produced in this way and a computer program for controlling the inventive method.

25 In the context of the inventive method it is possible to optimize substance libraries comprising molecular and non-molecular substances.

30 The preparation of substance libraries in pharmaceutical combinatorial research generally begins with designing a hypothesis regarding the interaction of an active compound molecule (for example a ligand) with a biological target (receptor). The type and
35 strength of interaction here are associated with discrete structural properties of the active compound

molecule (SAR - structure activity relationship). The term "structural property" includes here, for example, topology, conformation, spatial arrangement of substituents or electronic configuration of the active compound molecules. These "structural properties" are incorporated as descriptors, that is to say as parameters for describing the interaction(s) between active compound molecule and receptor. The classical combinatorial approach is based on the systematic change (permutation) of the structural properties of one or more (molecular) organic base skeletons. This presupposes the existence of suitable organic building blocks (for example a methyl or phenyl group) which react under defined synthesis conditions with the base skeleton to form a target molecule of the planned substance library. After determining the activity of the molecules synthesized within the substance library against a biological target, the hypothesis originally made is revised with the objective of producing an optimized substance library.

US 5,901,069 and 5,463,564 disclosed systems and methods for the at least partial automated generation of (chemical) compounds having desired chemical or bioactive properties.

There, starting from an initial hypothesis relating to the interactions of interest and the structural features required for this, a computer-aided process is carried out which during each iteration comprises the following steps:

- (1) a library consisting of a plurality of compounds robotically generated in accordance with robotic system instructions;
- (2) the compounds in the library are analysed in order to identify those compounds which have the desired useful properties;

(3) structure-activity data are utilized in order to select compounds which are to be synthesized in the next iteration; and

(4) new robotic system instructions are generated by the experimenter which control the synthesis of the compounds in the library for the next iteration.

As an aid to refining the hypothesis initially made in pharmaceutical research, suitable software is available for modelling and visualizing molecules, or else mathematical/statistical software which comprises, for example, regression methods, for example linear single or multiple regression, for quantifying the structure-activity relationship (QSAR - quantitative structure activity relationships). In the literature, corresponding computer-aided methods for pharmaceutical applications are also termed CADD (computer-aided drug design) or CAMD (computer-aided molecular design).

The systems and methods disclosed in these publications are not fully automated for optimization, that is to say the experimenter must intervene at one or more time points when the method is being carried out. In addition, the change(s) made to the "structural property" in these methods is (are) always carried out by varying discrete states, that is to say for example dependent on the variation of a substitution pattern, for example methyl → ethyl → propyl → ...

In summary, the above described implies that the targeted optimization, which is not based exclusively on trial and error, of molecular organic libraries is based on the following principles:

a) assuming a relationship between structure and activity of a molecule in question (SAR);

- b) existence of suitable synthetic building blocks;
- c) variation of discrete molecular properties;
- d) use of molecular descriptors.

5

Whereas points a) and d) do not represent a fundamental precondition for the combinatorial variation of an organic base skeleton, points b) and c) are an essential necessity therefor.

10

Since in the case of non-molecular substances the required relationships between structure and activity of the substances are often unknown, and corresponding molecular descriptors do not exist, for the complete
15 integration of the generation of non-molecular substance libraries, recourse cannot be made to the methods for library optimization in pharmaceutical active compound research.

20 The preparation and testing of non-molecular substance libraries outside pharmaceutical research is described in a range of publications. In this sector, production, testing and evaluation of the substance libraries are represented as separate process steps. However, the
25 complete integration of the individual process steps in to a joint software environment has not yet been described to date, as can be seen from the following summary of the relevant prior art:

30 Danielson et al. describe a combinatorial method for discovering and optimizing luminescent substances (Nature, vol. 389, p. 944, 1997). The method of Danielson comprises the automated production of a first substance library, testing the first substance library
35 in order to identify lead materials, and designing and synthesizing newly optimized substance libraries by the experimenter on the basis of the composition of the

lead substances identified. According to Danielson, the combinatorial exploration requires different iterations in order to optimize the composition and production for a defined application. The iterative optimization according to Danielson is based, however, solely on the intuition of the experimenter without the use of computers or the use of software-controlled optimization methods.

WO 00/23921 relates to a computer-controlled method for generating a library design for a combinatorial material library which comprises:
defining one or more sources and one or more destinations, each source being an electronic data point representing a component for preparing the combinatorial library and each destination being an electronic data point representing an arrangement of cells;
receiving an input which defines the first mapping, this first mapping being electronic data defining a distribution pattern for assigning a component to cells in the arrangement, the distribution pattern defining a minimum and a maximum amount of the component and a gradient between the minimum and the maximum amounts of the component across the multiplicity of the cells;
using the first mapping to calculate a composition of one or more materials to be assigned to one or more of the cells; and
generating a data file for defining the library design, the data file comprising electronic data representing the sources, the destinations and the mapping.

According to this publication, therefore, only the automated production of material libraries is described or claimed.

The object underlying the present invention is to provide an integrated system and method for producing and optimizing non-molecular substance libraries which makes it possible to optimize a substance library
5 without intervention, or with only marginal intervention, for example in the form of a plausibility analysis of an operator.

This object is achieved according to the invention by a
10 method for the automated production and iterative automated optimization of a substance library and/or at least one reaction parameter comprising at least two substances comprising the steps:

- 15 a) defining at least one production parameter and at least one test parameter;
- b) automated preparation of a substance library by producing at least two substances on the basis of the at least one production
20 parameter;
- c) automated testing of the at least two substances of the substance library with respect to at least one wanted useful property on the basis of the at least one
25 test parameter;
- d) evaluating the test using electronic data analysis;
- e) varying the at least one production parameter and/or the at least one test parameter for
30 optimizing the wanted useful properties, and single or repeated repetition of steps b) to e) or c) to e); characterized in that the steps b) to e) are carried out in an integrated automated process
35 and by

an apparatus for the automated production and iterative automated optimization of a substance library, comprising:

- 5 a) means for defining at least one initial production parameter and at least one test parameter;
- b) an arrangement for the automated production of the at least two substances of a substance library on the basis of the at least one production parameter;
- 10 c) a test device for the automated testing of the at least two substances of the substance library with respect to at least one performance characteristic on the basis of the at least one test parameter;
- 15 d) a data analysis sytem for evaluating the test;
- e) device for varying the at least one production parameter and/or test parameter for optimizing the performance characteristics, characterized in that
- 20 f) the apparatus in addition comprises means for the integrated and iterative automated control of steps b) to e) or c) to e).
- 25

The basis for the inventive method and the inventive apparatus is the correlation of sets of at least one production parameter and/or test parameter ("experimental descriptors") and optionally characteristic properties ("first or second order characteristics") of the substances of the substance libraries with their performance characteristics within a method integrated with respect to control software, data capture software and data evaluation software and a corresponding apparatus.

30

35

The optimization of the non-molecular substance libraries and/or reaction conditions is carried out in an interactive process in which an initially given non-molecular substance library which is characterized by production properties and thus characteristic properties, comprising at least two substances, is initially subjected to one or a multiplicity of precise defined tests of defined performance characteristics. By applying mathematical algorithms, the significance of the individual parameters in the production and/or test parameter sets and/or characteristic properties to the test result is tested, the appropriate parameter space is constricted or changed and optimized parameter sets are prepared. The optimized (generally changed with respect to the predefined parameter sets) parameter sets then form the basis for the preparation of the production parameter or production parameters for the substances of the next substance library and/or for establishing new test parameters. To obtain such optimized parameter sets, information from one or more libraries can be used or else evolutionary algorithms and other mathematical or statistical methods can be used.

In addition, in the context of the inventive method, not only different substance libraries can be studied and optimized under the same test conditions, but the same substance libraries can be studied and optimized under different test conditions.

Furthermore, the interaction between the (chemical) constitution of the substances within the optimized substance libraries and the possible variation of the test parameters, there also results the possibility of simultaneous optimization of the substances of the material library with respect to their performance characteristics and test conditions which typically

relate to the optimization of at least one reaction parameter with respect to later use of one or more substances within the substance library, in which case here likewise the work can be carried out in such a manner that not only are the substances within the substance library and the at least one reaction parameter optimized simultaneously, but, with respect to a defined, typically previously optimized, substance library, further attempts are made to optimize the reaction parameters.

The iterations can be repeated until either the explorative destination is reached or the optima within one or more preset parameter space or parameter spaces are reached. The efficiency of the inventive method COALA (Computation Assisted Library Amendment) results from the integration of the production parameters and test parameters and of the characteristic properties and test data in a shared software environment preferably under real time conditions.

It is a further advantage of the inventive method that this can be used for an optimization over short and also long periods, that is to say either a substance library is optimized (short period) or optimization is performed over the total of a plurality of substance libraries (long period). A parameter set for an improved library is always obtained after processing of a substance library.

The invention will now be described on the basis of the accompanying drawings, in which:

- Fig. 1 shows a flow diagram of an embodiment of the inventive method;
- Fig. 2 shows the relationship between production parameters and test parameters and the performance characteristics of a catalyst;
- Fig. 3 summarizes diagrammatically the possible interventions by an operator of the inventive apparatus;
- Fig. 4 shows the data flow and material flow when the inventive method is carried out;
- Fig. 5a shows the design and test of an initial substance library;
- Fig. 5b shows an analysis method for restricting the parameter space;
- Fig. 5c shows the principle of an evolutionary algorithm;
- Fig. 6 summarizes the sensitivity analysis of the example of Table 2;
- Fig. 7 shows the sensitivity analysis for the first optimized substance library from Table 3.

A diagrammatic description of one embodiment of the inventive method is given in Fig. 1. In the figure

- (1) designates an initial substance library,
- (2) designates the automated production,
- (3) designates the automated testing,
- (4) designates data capture,
- (5) designates data analysis,
- (6) designates amended substance library and
- (7) designates determination of the characteristic properties of the substances within the substance library.

The terms used in the context of the present application may be clarified at this point:

Substance library: The term "substance library" designates an arrangement comprising at least two, preferably up to 10, further preferably up to 100, in particular up to 1000, and further preferably up to 100,000 substances, or (chemical) compounds, mixtures of (chemical) compounds, materials, formulations which are present in the solid, liquid or gaseous state on/in a substrate.

Preferably, in the context of the present invention, substances of the above meaning are non-gaseous substances, for example solids, liquids, sols, gels, waxy substances or substance mixtures, dispersions, emulsions, suspensions and solids, particularly preferably solids. In the context of the substances used according to the invention, the substances can be molecular and non-molecular chemical compounds or formulations or mixtures or materials, the term "non-molecular" defining substances which can be continuously optimized or amended, in contrast to "molecular" substances whose structural property may only be changed by varying discrete states, that is to say for example varying a substitution pattern.

5 The substances in the substance
library can be identical or
different from one another, the
latter being preferred; however,
in an optimization of test
parameters or reaction parameters
or process parameters, it is also
easily possible that the
substance library comprises two
10 or more identical substances or
consists exclusively of identical
substances.

Virtual
15 substance library: This is a substance library which
has been designed by or using a
computer and in which it still
remains to be tested, for example
by an operator or computer, as to
20 whether the substances or
substance classes within the
substance library can actually be
prepared. In the context of a
virtual library, on the basis of
25 available information with
respect to the requirements of a
substance when used in a defined
chemical, physicochemical or
physical reaction, for example, a
30 substance library can be one
consisting of substances which
have been "freely" generated by
the computer on the basis of
these data.

35

Initial

substance library:

5

10

The substance library designed at the beginning of the inventive method for optimization; this can correspond to the virtual substance library, can be modified in comparison with this or be designed by an operator without including the preparation of a virtual substance library.

Amended

substance library:

15

Substance library improved by establishing new production and/or test parameters which is then subjected to an inventive iteration (optimization).

Substance:

20

Unit situated in the respective substrate sections within the substance library, and which can consist of one or more components.

25 Substrate:

30

35

Device having a rigid or semi-rigid surface which can be either flat or also have recesses or bore holes or channels. The substrate must be suitable for separating the at least two substances physically from one another in the at least two different sections separated from one another. The substances can be arranged one-dimensionally, two-dimensionally or three-dimensionally in the substrate,

that is to say next to one another and one above the other in different planes.

5 Preferably, the substrate comprises parallel continuous channels and can have, inter alia, a wire grid or a foamed ceramic.

10 Further preferably, the substrate is a tube-bundle reactor, in particular a tube-bundle reactor as described in WO 99/41005 and
15 its disclosure in this respect is incorporated by reference in its entirety into the context of the present application.

20 Performance characteristics:

25 These are measureable characteristics of the substances of the substance library which can be determined within an automated testing and which are optimized in the context of the inventive method: examples of these are mentioned in the further course of the description.

30 Automated production: Preparation of the substance library and of the substances of the substance library using substantially automated preparation
35 modules which are incorporated in a suitable control software.

- Automated optimization: Carrying out one or more automated optimization steps.
- 5 Test parameters: One or more changeable variables which establish the type and conditions of the automated testing.
- 10 Reaction parameters: Special case of the test parameter which, if it is in the case of the test the performance of the substance library in the context of a defined (chemical) reaction, establishes the type and conditions of this reaction.
- 15
- Analysis parameters: Further subgroup of the test parameters which establishes the type and conditions in the determination of the characteristic properties of the substances within the substance library.
- 20
- 25 Parameter space: Totality of all parameters which describe the production and/or testing of the substance library within the context of individual steps or the totality of the inventive method, with in this case only preferably the strictly mathematical or scalar definition of a collection of non-redundant vectors being used for the description of the test parameters and/or reaction parameters and/or production
- 30
- 35

parameters, that is to say the parameter space can also comprise redundant vectors or scalars.

5 Output parameters: Analogue or analogue to digital converted data from the production, test and characterization instruments to the file server.

10

Analysis: Term which comprises all of the analytical methods for testing substances within a substance library for determining their characteristic properties.

15

Characteristic properties:

20

This term represents the structural features or the description of the structural features of a non-molecular material by employing physico-chemical methods. "First order characteristics" are very largely those characteristic properties which are obtained using physical characterization methods, for example X-ray diffraction, LEED structure determination, EDX, X-ray fluorescence analysis; X-ray photoelectron spectroscopy, auger spectroscopy.

25

30

35

"Second order characteristic" is taken to mean those characteristic properties which are accessible using physico-

5

chemical characterization methods, for example nitrogen adsorption - (surface dimensions, (BET)); TPD - (bonding strengths of adsorbates to surfaces or selective chemisorption - size of the surfaces of active centres).

10

Automated testing:

Collective term for tests of one or more performance characteristics which proceed automatically. Automated testing is completely integrated into the software.

15

Data acquisition:

Capture of all parameters (production or test parameters), characteristic properties and test results.

20

Test results:

Data sets such as production and/or test parameters, characteristic properties and performance characteristics, in particular with respect to the characteristics to be optimized.

25

Data analysis:

Computer-aided data evaluation using various mathematical/statistical or evolutionary algorithms.

30

Sensitivity analysis:

Mathematical method for differentiating statistically significant factors from non-significant factors within linear or non-linear equation systems.

35

Virtual screening: Optimization of substance
libraries using data processing
systems using databases and
modelling by means of software-
supported analytical methods.

5

Modified production
parameters and/or
test parameters: Production parameters and/or test
parameters which have been
modified in comparison with the
initial production parameters
and/or test parameters and have
generally been optimized, for
example with process optimization
as a target.

10

15

Software: Software which comprises the
components for process control,
data transfer, data formatting,
data storage, data search, data
management and for data
interpretation and data evolution
and is preferably operated under
real-time conditions.

20

25

Input parameters: Digital or digital to analogue
converted data from the control
computer/process control system
for controlling the production,
test and characterization
instruments (information).

30

Output information: Digital or digital to analogue
converted data which corresponds
to the results of the testing of

35

the substance library in the respective optimization step.

- 5 Optimization step: Sequence of production and testing the substance library including analysis of the test results which is incorporated in a suitable control and evaluation software.
- 10 Production module: Totality (arrangement) for the automated production of the substances within the substance library.
- 15 Test module: Device or arrangement for the automated testing of the performance characteristics of the substances and/or
- 20 optimization of one or more reaction parameters.
- 25 System time/date: The time coordinate which is preset by the data processing system and makes possible unambiguous alphanumeric assignment of all processes occurring during the method.
- 30 System location: Location which is unambiguously defined within the totality of the arrangement for production, testing and analysis of the substances.

The present invention enables a) the information (input parameter and output information) which is obtained in the process steps shown in Fig. 1 (i.e. automated synthesis, analysis and automated testing) to be
5 integrated in a collective software environment and b) in the sense of a self-optimizing method, using mathematical algorithms on the output data, to arrive at a successive improvement in the production parameters and/or test parameters of the subsequent
10 (=optimized) non-molecular substance libraries. In principle the inventive method also offers the possibility of using the characteristic properties of the substances of the substance library ("1st and 2nd order") as a basis for the optimization of the
15 substance library. The latter embodiment is difficult to achieve especially in the area of heterogeneous catalysis:

- 20 a) Characteristic properties of non-molecular catalysts are always to be taken as an average over a virtually infinitely large structure and do not characterize the individual active centre of an atomic level. Since the totality of the active centres determines the activity and selectivity of
25 a catalyst, an average, in contrast, may not be usable for the desired correlation.
- 30 b) It is always questionable whether all of the characteristic properties which determine the activity and selectivity of a catalyst can be determined. In every case, the time consumed to carry out corresponding measurements and for modelling based on this would be considerable.
- 35 c) If the knowledge of the optimum qualities of the active centres were actually available, it would nevertheless be questionable as to whether a

corresponding material could actually be synthesized by suitable choice of the production parameters.

- 5 d) The characteristic properties of a material can differ greatly from one another during the analysis and testing owing to shaping and conditioning processes.
- 10 For these reasons, in the present invention, it is not primarily the characteristic properties ("first and second order characteristics") which are used as a basis for library optimization but preferably the production parameters ("experimental descriptors"),
- 15 since these, regardless of the structural qualities of the substances, permit correlation with the performance characteristics. Procedures as used in pharmaceutical active compound research for optimizing molecular structures, that is to say based on the characteristic
- 20 parameters ("first and second order characteristics"), can, for the reasons a) to c) given above, only be used in exceptional cases for optimizing non-molecular substances or formulations or materials. Examples within non-molecular material research in which the
- 25 characteristic properties ("first and second order characteristics") can at least partially be correlated with the performance characteristics are:
- a) zeolites: acidity and pore diameter correlate with
- 30 cracking activity and/or isomerization activity and selectivity;
- b) structure-insensitive reactions: Fischer-Tropsch activity and selectivity is frequently correlated with the size of the material particle situated on
- 35 the catalyst surface;
- c) semiconductors: UV-spectra provide conclusions with respect to electronic transitions;

- d) pigments: layer thicknesses can correlate with the colour.

5 Examples a) to d) represent only a very small section within the bandwidth of non-molecular substances. The relationship between production parameters and test parameters and characteristic properties and the performance characteristics of a catalyst is shown in Fig. 2.

10 As can be seen from this figure, initially the synthesis (production parameters) is directly responsible for the first order catalyst characteristics, for example crystallinity, defect
15 structure or particle size distribution. These first order catalyst characteristics then in turn determine the second order catalyst characteristics, for example redox characteristics, BET surface area, heat of adsorption or acidity. Both the first order catalyst
20 characteristics and the second order catalyst characteristics then determine the performance characteristics which obviously in turn depend on the other experimental descriptors, that is to say the reaction parameters, for example reactor and the test
25 parameters, for example reaction conditions and starting material composition.

The present invention indicates a route which permits

- 30 1. logical links to be made between the production parameters and/or if appropriate also characteristic properties of substances of non-molecular, non-trivial substance libraries and their performance characteristics;
- 35 2. logical links to be made between the test parameters of substances of non-molecular, non-trivial substance libraries in a multidimensional

test parameter space and the performance characteristics of these substances,

where the software environment, with only a small amount of intervention by the user is able to repeat the process steps production, testing and if appropriate analysis each time with an improved or mutated set of production parameters or test parameters until the optimum of a material or the optimum of the test conditions has been experimentally found or can be mathematically predicted. The role of the operator (Fig. 3) is essentially restricted to defining chemically useful initial libraries, to operating manually diverse production modules whose full automation is technically difficult or is currently impossible to achieve, and to testing the results of the computer-aided data evaluation for plausibility. With advancing automation, it is absolutely conceivable to carry out the inventive method in a fully automated manner, that is to say the operator inputs the desired performance characteristics and test parameters, while the inventive method carries out optimization of the substance library starting from a virtual substance library. The operator then receives the results of the data analysis and can thus obtain the optimized substance and the optimum reaction conditions and can then immediately implement this knowledge, for example, on a laboratory or pilot-plant scale. Although this fully automated procedure is already possible even now, it fails in many cases due to the fact that the data required to prepare a virtual substance library are not available or are insufficient and knowledge on the relationship between characteristic properties and performance characteristics is insufficient or unavailable.

Preferably, as shown in Fig. 4, the characteristic properties are captured in parallel to the production parameters and test parameters and deposited in a shared database. By chemical plausibility testing, then, if appropriate, the suitability of characteristic properties for optimizing non-molecular libraries must be decided on a case-by-case basis.

The methodology illustrated in Figs. 1 and 4 may be described as follows:

Definition of the initial substance library:

This requires establishment of the production parameters by which the production of the substances within the substance library is unambiguously describable. The production parameters of the initial library can differ greatly, for example on a logical basis, that is to say based on parameters taken from the literature, on production parameters considered expedient chemically or else on the basis of mathematically determinable production parameters for non-molecular substances and are shown by way of example in Table 1 for three different production methods (that is to say 1. precipitation, 2. metal adsorption and 3. incipient wetness). Each individual production parameter can affect the characteristic properties and thus indirectly also the performance characteristics of the substance. Apart from a few exceptions, for example the type of precursor or support material, every other production parameter can be varied semicontinuously. Here there is a marked difference to the optimization of organic molecules discussed at the outset which is based on the variation of discrete molecular structures.

The substances within a substance library used according to the invention are not restricted in a particular manner. The substances can be molecular, non-molecular or else formulations and materials. Those
5 which may be preferably mentioned are the following classes of such substances:

heterogeneous or heterogenized catalysts, luminophores, electrooptical, superconducting or magnetic substances,
10 or mixtures of two or more thereof; in particular intermetallic compounds, oxides, oxide mixtures, mixed oxides, ionic or covalent compounds of metals and/or nonmetals, metal alloys, ceramics, organometallic compounds and composite materials, dielectrics,
15 thermoelectrics, magnetoresistive and magnetooptic materials, organic compounds, enzymes, active pharmaceutical compounds, substances for foodstuffs and food supplements, feedstuffs and feed supplements and cosmetics.

20 The substances here can be identical or different from one another that is to say with reference to the (chemical) components per se which make up the material, or else in the concentration of identical
25 components in a material to be investigated.

Automated production

The control program of the individual synthesis modules
30 determines directly the establishment of the production parameters. Module in this context is taken to mean a synthesis unit which is independent in principle, for example a liquid or solids metering unit or a filtration and washing unit. In the case of optimum
35 system integration, the modules are controlled by a shared computer-aided control program or process control system and the individual sequences of the

modules are controlled by suitable interaction of the sensors and actuators. The control system preferably causes a synchronization of sensors and actuators on a real-time basis. The production parameters and the definition or characteristics of the synthesis modules used are preferably stored as information in a database and in parallel thereto are converted into physical data (DA conversion) for controlling the synthesis modules. The information path to the database is generally accomplished via AD conversion and subsequent formatting of the data sequences.

Analysis

The characteristic properties of the substances ("1st and 2nd order properties") which can be obtained by various analytical methods, are also stored as information in the database. Depending on the analytical method used, the information is either of discrete or continuous nature. For example, the information as to whether a defined radiographic phase having particular performance characteristics is present or not is of discrete nature, whereas the report of the percentage content of this phase in the material is information of continuous or indiscrete nature.

Automated testing

Automated testing initially requires definition of the test modules and establishing an initial set of the test parameters which unambiguously describes the test or the test sequence. Typical test parameters (for catalysts) comprise firstly test conditions such as concentration of the starting material stream, gas throughput/space velocity, temperature and pressure and secondly characteristic reactor data such as reactor

type, heat conductance, dimensions and residence time characteristics, for example residence time and/or space velocity. In addition, depending on the type of substances in the substance library, electrical, thermal, mechanical, morphological, optical and magnetic test parameters can be determined, for example superconducting characteristics, critical current, critical magnetic field, conductivity, resistance, dielectric constants, strength and dielectric loss, polarization, piezoelectricity, expansion coefficient, thermal conductivity, vapour pressure; tension, anisotropy, adhesion, hardness, density, elasticity, porosity; crystallinity, microstructure, surface properties, crystal orientation; refractive index, absorption, birefringence, spectroscopic characteristics, emission, turbidity; magnetic resistance, coercivity, magnetic susceptibility; permeability, purity, complexing.

Ideally, the test parameters and the definition of the test modules are stored as information in a database and converted into physical data in parallel for controlling the test modules. In addition, there follows the simultaneous display and evaluation of the test results which are stored as information in the database. The test parameters and analytical data are generally of discrete (component/product present, yes or no) and continuous (concentration of the component) nature.

30

Data capture

Data capture within the database provides that every substance of the substance library, in addition to a sample ID, is assigned all information from the automated synthesis, analysis and automated testing. For traceability, the information is preferably

completed by specifying system time,- system location and the data. The unambiguous assignment of a sample and a result is made via a time signature and a reading unit, for example a barcode reader. Linking the
5 automated production and testing and the analysis to a shared software environment ensures data security and data integrity.

Data analysis

10

Data analysis comprises the computer-aided evaluation of the acquired data using statistical methods. The purpose of data analysis is to look for correlations between the production parameters (characteristic
15 properties) and the performance characteristics, to constrict the parameter spaces and thus to provide conditions for optimized substance libraries. The procedure in principle is shown in Figs. 5a and 5b. Fig. 5c shows diagrammatically the methodology of
20 evolutionary algorithms for preparing optimized substance libraries. In this case the production parameters of those substances which have the best performance characteristics are mutated or combined in a systematic manner, so that production parameters
25 which have been modified in this manner are prepared for the next generation of substances.

Step 1: The production (characteristic) parameters and test parameters (each line represents the
30 testing of a defined substance within the substance library under defined conditions) are established within a defined parameter space.

35 Step 2: Depending on the production parameters (characteristic parameters), for each substance there is, under defined test

conditions, characterized by a complete set of test parameters, a concrete test result (for heterogeneous catalysis this is generally conversion rate and selectivity as a function of T , p , feed gas composition and the type of the reactor).

5
10
15
20
25
Step 3: By using statistical methods, for example classic statistical methods, regression methods, linear or nonlinear regression, data mining methods, neuronal networks or evolutionary methods, for example stepwise and multiple regression, factorial regression, polynomial regression, response surface regression, principal component analysis, partial least squares, evolutionary algorithms, genetic function algorithm, the production and test parameters of the substances and if appropriate their characteristic properties are tested with respect to their effect on their performance characteristics. By this means the parameter space can be constricted and the search for optima of the target parameters can be restricted to the high-influence parameters. The choice of the preferred mathematical methods and algorithms is open in principle.

30
Step 4: By targeted experimenting, trends in selectivity analysis are verified.

Step 5: An optimized substance library is prepared and the cycle is run through again.

35 In addition, the present invention relates to a computer program having program code means for carrying out the inventive method, a data carrier containing

precisely this computer program and a-computer program of the type which can be carried out using the apparatus of the invention, in order to achieve implementation of the inventive method.

5

The present invention will now be further explained with reference to an example.

Example

10

The mode of functioning of the inventive method will be explained below with reference to an example: The objective was to find the optimum production and test parameters for a complex heterogeneously catalysed reaction. The reaction selected was selective NO_x reduction by hydrocarbons at Cu-containing catalysts. The catalysts were produced by automated parallel ion exchange of α -Al₂O₃ and Al₂O₃/SiO₂ (zeolites) in Cu acetate. In this process 5 grams of α -Al₂O₃ or zeolite were charged with 0.5 l of Cu acetate solution and stirred for a further 5 hours at room temperature.

The catalytic reaction took place in a 48-tube tube-bundle reactor which was operated in a fully automatic synthesis gas test plant. The reaction took place at a space velocity of 50,000 h⁻¹ based on the active component. The hydrocarbon (HC) used was propene. The target parameter was NO_x conversion rate. The following production parameters and test parameters were varied within the specified limits:

30

Parameter	Parameter type	Parameter range
pH during ion exchange	Production parameter	0.68-11
CuAc ₂ concentration during ion exchange	Production parameter	0.034-0.565 mol/l
Drying temperature	Production parameter	50-200°C
Calcination temperature	Production temperature	200-700°C
HC concentration	Test parameter	4.4-2395.6 ppm
Temperature	Test parameter	134.3-665.7°C
Oxygen concentration	Test parameter	1.01-8.98% by volume

The support materials used were the following zeolite/
Al₂O₃:

5

H-ZSM-5 (module ~ 15)	("Block 1")
H-ZSM-5 (module ~ 30)	("Block 2")
H-ZSM-5 (module ~ 140)	("Block 5")
NH ₄ -Y (module ~ 6)	("Block 3")
α-Al ₂ O ₃	("Block 4")

The orthogonal design (step 1) of the initial production and test library and the associated NO_x conversion rates ("data acquisition", step 2) is shown in Table 2. The design provides the analysis of 7 parameters which are organized in five blocks (one block in each case represents the use of a zeolite or alumina) and in total 96 catalytic tests.

Using a second order regression model (step 3), the effects which the production and test parameters have on the NO_x conversion rate are evaluated. Figure 6 shows a simplified presentation of the effects in the

form of a Pareto diagram. Effects which prove to be statistically relevant are (with decreasing order of effect) the test temperature, the pH during ion exchange, the HC concentration in the test gas and the CuAc₂ in the exchange solution. In addition, all zeolites/aluminas used differed significantly. Catalysts based on Cu-exchanged Y-zeolite or α -alumina show only low NO_x activity. The parameters O₂ concentration, drying temperature and calcination temperature were of virtually no importance. These were kept constant in the subsequent experiments as follows:

O₂ concentration: 5% by volume
Drying temperature: 140°C
Calcination temperature: 500°C

The subsequent 1st optimized substance library, which comprises in total 48 experiments, takes into account only those parameters which have proved to be significant in the initial substance library and is restricted to the two most active zeolite materials Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("block 2") and Cu/H=ZSM-5 (M~140) ("block 5"). The design of the substance library and the associated NO_x conversion rates are shown in Table 3. The decrease in the width of variation for the parameters test temperature (from 250 to 550°C) and pH (from 4 to 8) is notable. The corresponding Pareto diagram in Fig. 7 identifies the parameters test temperature, HC concentration and pH as having particularly high effects. In addition, the data show the higher NO_x activity of Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("block 2") compared with Cu/H-ZSM-5 (M~140) ("block 5"), so that the last substance library design only takes into account the last-mentioned parameters (test temperature, HC concentration and pH) and Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("block 2") (Table 4). This is composed of a further 16 experiments (25 to 40), together with 24

experiments (1 to 24) which were carried out in the preceding substance library on Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("block 2"). The CuAc_2 concentration was kept constant for the new 16 experiments at 0.3 mol/l.

5

Using a simplex algorithm, the NO_x conversion rate maximum was found at the following parameter setting: $T = 418^\circ\text{C}$, HC concentration = 1698 ppm, pH for the Cu ion exchange: 6.1.

10

Moreover, the mathematical models mentioned above under "step 3" are fundamentally suitable for analyzing a substance library:

15 The discovery of extreme values within a parameter space can be carried out using the customary methods, for example the simplex method, the method of Powell, Quasi-Newton methods, or the method of "simulated annealing".

Table 1

Production parameters of the most important preparation methods for catalysts

<u>1. Precipitation/coprecipitation</u>	<u>2. (Metal) adsorption to support</u>	<u>3. Pore filling/incipient wetness</u>
- Precursor	- Precursor (interaction with the support)	- Precursor
- Support characteristics	- Support characteristics	- Support characteristics
- Temperature (temperature program etc.)	- Temperature (temperature program etc.)	- Agitation/mixing
- Precipitation reagents ($C_2O_4^{2-}$, CO_3^{2-} , OH-urea etc.)	- Injection rate, agitation	- Concentrations
- Injection rate, agitation	- pH	- Viscosity of the precursor solution
- pH	- Concentrations	- Pressure
- Concentration	- Viscosity of the precursor solution	- Drying (static/flowing gas atmosphere)
- Ageing of the suspensions (time, temperature)	- Washing (pH, salts, temperature, volume, agitation)	- Calcination (reducing/oxidizing atmosphere, temperature rise, maximum temperature)
- Washing (pH, salts, temperature, volume, agitation)	- Drying (static/flowing gas atmosphere)	
- Drying (static/flowing gas atmosphere)	- Calcination (reducing/oxidizing atmosphere, temperature rise, maximum temperature)	
- Calcination (reducing/oxidizing atmosphere, temperature rise, maximum temperature)		

Table 2

Production parameters, test parameters and measured NOx conversion rate
of the initial library, test 1 - 48

	BLOCK	PH	T_CALC	CU_CONC	T_DRY	HC_CONC	T_TEST	O2_CONC	U_NOX
1	1	4,000	400,000	,200	80,000	1650,000	300,000	3,500	7,000
2	1	4,000	400,000	,200	160,000	750,000	500,000	6,500	25,000
3	1	4,000	400,000	,400	80,000	1650,000	300,000	6,500	10,000
4	1	4,000	400,000	,400	160,000	750,000	500,000	3,500	28,000
5	1	4,000	600,000	,200	80,000	1650,000	500,000	3,500	28,000
6	1	4,000	600,000	,200	160,000	750,000	300,000	6,500	4,000
7	1	4,000	600,000	,400	80,000	1650,000	500,000	6,500	32,000
8	1	4,000	600,000	,400	160,000	750,000	300,000	3,500	9,000
9	1	8,000	400,000	,200	80,000	750,000	300,000	3,500	4,000
10	1	8,000	400,000	,200	160,000	1650,000	500,000	6,500	16,000
11	1	8,000	400,000	,400	80,000	750,000	300,000	6,500	2,000
12	1	8,000	400,000	,400	160,000	1650,000	500,000	3,500	14,000
13	1	8,000	600,000	,200	80,000	750,000	500,000	3,500	8,000
14	1	8,000	600,000	,200	160,000	1650,000	300,000	6,500	4,000
15	1	8,000	600,000	,400	80,000	750,000	500,000	6,500	11,000
16	1	8,000	600,000	,400	160,000	1650,000	300,000	3,500	8,000
17	1	6,000	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	68,000
18	2	4,000	400,000	,200	80,000	750,000	500,000	3,500	36,000
19	2	4,000	400,000	,200	160,000	1650,000	300,000	6,500	15,000
20	2	4,000	400,000	,400	80,000	750,000	500,000	6,500	40,000
21	2	4,000	400,000	,400	160,000	1650,000	300,000	3,500	18,000
22	2	4,000	600,000	,200	80,000	750,000	300,000	3,500	15,000
23	2	4,000	600,000	,200	160,000	1650,000	500,000	6,500	36,000
24	2	4,000	600,000	,400	80,000	750,000	300,000	6,500	15,000
25	2	4,000	600,000	,400	160,000	1650,000	500,000	3,500	39,000

BLOCK	PH	T_CALC	CU_CONC	T_DRY	HC_CONC	T_TEST	O2_CONC	U_NOX
26	2	8,000	400,000	,200	80,000	1650,000	500,000	23,000
27	2	8,000	400,000	,200	160,000	750,000	300,000	6,000
28	2	8,000	400,000	,400	80,000	1650,000	500,000	27,000
29	2	8,000	400,000	,400	160,000	750,000	300,000	12,000
30	2	8,000	600,000	,200	80,000	1650,000	300,000	9,000
31	2	8,000	600,000	,200	160,000	750,000	500,000	15,000
32	2	8,000	600,000	,400	80,000	1650,000	300,000	11,000
33	2	8,000	600,000	,400	160,000	750,000	500,000	17,000
34	2	6,000	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	79,000
35	3	4,000	400,000	,200	80,000	750,000	300,000	2,000
36	3	4,000	400,000	,200	160,000	1650,000	500,000	7,000
37	3	4,000	400,000	,400	80,000	750,000	300,000	5,000
38	3	4,000	400,000	,400	160,000	1650,000	500,000	8,000
39	3	4,000	600,000	,200	80,000	750,000	500,000	6,000
40	3	4,000	600,000	,200	160,000	1650,000	300,000	4,000
41	3	4,000	600,000	,400	80,000	750,000	500,000	5,000
42	3	4,000	600,000	,400	160,000	1650,000	300,000	4,000
43	3	8,000	400,000	,200	80,000	1650,000	300,000	2,000
44	3	8,000	400,000	,200	160,000	750,000	500,000	5,000
45	3	8,000	400,000	,400	80,000	1650,000	300,000	4,000
46	3	8,000	400,000	,400	160,000	750,000	500,000	4,000
47	3	8,000	600,000	,200	80,000	1650,000	500,000	8,000
48	3	8,000	600,000	,200	160,000	750,000	300,000	6,000

Table 2

Production parameters, test parameters and measured NOx conversion rate
of the initial library, test 49 - 96

	BLOCK	PH	T_CALC	CU_CONC	T_DRY	HC_CONC	T_TEST	O2_CONC	U_NOX
49	3	8,000	600,000	,400	80,000	1650,000	500,000	3,500	9,000
50	3	8,000	600,000	,400	160,000	750,000	300,000	6,500	5,000
51	3	6,000	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	12,000
52	4	4,000	400,000	,200	80,000	1650,000	500,000	6,500	1,000
53	4	4,000	400,000	,200	160,000	750,000	300,000	3,500	2,000
54	4	4,000	400,000	,400	80,000	1650,000	500,000	3,500	1,000
55	4	4,000	400,000	,400	160,000	750,000	300,000	6,500	0,000
56	4	4,000	600,000	,200	80,000	1650,000	300,000	6,500	2,000
57	4	4,000	600,000	,200	160,000	750,000	500,000	3,500	1,000
58	4	4,000	600,000	,400	80,000	1650,000	300,000	3,500	1,000
59	4	4,000	600,000	,400	160,000	750,000	500,000	6,500	2,000
60	4	8,000	400,000	,200	80,000	750,000	500,000	6,500	1,000
61	4	8,000	400,000	,200	160,000	1650,000	300,000	3,500	2,000
62	4	8,000	400,000	,400	80,000	750,000	500,000	3,500	1,000
63	4	8,000	400,000	,400	160,000	1650,000	300,000	6,500	2,000
64	4	8,000	600,000	,200	80,000	750,000	300,000	6,500	1,000
65	4	8,000	600,000	,200	160,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
66	4	8,000	600,000	,400	80,000	750,000	300,000	3,500	2,000
67	4	8,000	600,000	,400	160,000	1650,000	500,000	6,500	1,000
68	4	6,000	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	1,000
69	5	,686	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	24,000
70	5	11,314	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	11,000

BLOCK	PH	T_CALC	CU_CONC	T_DRY	HC_CONC	T_TEST	O2_CONC	U_NOX
71	5	234,316	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	50,000
72	5	765,684	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	48,000
73	5	500,000	,034	120,000	1200,000	400,000	5,000	31,000
74	5	500,000	,566	120,000	1200,000	400,000	5,000	60,000
75	5	500,000	,300	13,726	1200,000	400,000	5,000	56,000
76	5	500,000	,300	226,274	1200,000	400,000	5,000	58,000
77	5	500,000	,300	120,000	4,420	400,000	5,000	2,000
78	5	500,000	,300	120,000	2395,580	400,000	5,000	71,000
79	5	500,000	,300	120,000	1200,000	134,316	5,000	0,000
80	5	500,000	,300	120,000	1200,000	665,684	5,000	4,000
81	5	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	1,015	48,000
82	5	500,000	,300	120,000	1200,000	400,000	8,985	48,000
83	5	400,000	,300	120,000	1200,000	400,000	5,000	36,000
84	5	400,000	,200	80,000	750,000	500,000	3,500	26,000
85	5	400,000	,200	160,000	1650,000	300,000	6,500	12,000
86	5	400,000	,400	80,000	750,000	500,000	6,500	31,000
87	5	600,000	,400	160,000	1650,000	300,000	3,500	14,000
88	5	600,000	,200	80,000	750,000	300,000	3,500	11,000
89	5	600,000	,200	160,000	1650,000	500,000	6,500	29,000
90	5	400,000	,400	80,000	1650,000	500,000	6,500	19,000
91	5	400,000	,200	160,000	750,000	300,000	3,500	4,000
92	5	400,000	,200	80,000	1650,000	500,000	6,500	22,000
93	5	400,000	,400	160,000	750,000	300,000	3,500	9,000
94	5	600,000	,400	80,000	1650,000	300,000	6,500	6,000
95	5	600,000	,200	160,000	750,000	500,000	3,500	13,000
96	5	600,000	,200	80,000	1650,000	300,000	6,500	7,000

Table 3

Production parameters, test parameters and measured NOx conversion rate of the
1st optimized library, parameter space was constricted and the variable range reduced

	BLOCK	T_TEST	HC_CONC	PH	CU_CONC	U_NOX
1	2	325,000	750,000	5,000	,200	17,000
2	2	325,000	750,000	5,000	,400	21,000
3	2	325,000	750,000	7,000	,200	13,000
4	2	325,000	750,000	7,000	,400	17,000
5	2	325,000	1650,000	5,000	,200	26,000
6	2	325,000	1650,000	5,000	,400	31,000
7	2	325,000	1650,000	7,000	,200	19,000
8	2	325,000	1650,000	7,000	,400	24,000
9	2	475,000	750,000	5,000	,200	43,000
10	2	475,000	750,000	5,000	,400	45,000
11	2	475,000	750,000	7,000	,200	41,000
12	2	475,000	750,000	7,000	,400	38,000
13	2	475,000	1650,000	5,000	,200	51,000
14	2	475,000	1650,000	5,000	,400	52,000
15	2	475,000	1650,000	7,000	,200	48,000
16	2	475,000	1650,000	7,000	,400	49,000
17	2	250,000	1200,000	6,000	,300	7,000
18	2	550,000	1200,000	6,000	,300	16,000
19	2	400,000	300,000	6,000	,300	21,000
20	2	400,000	2100,000	6,000	,300	85,000
21	2	400,000	1200,000	4,000	,300	35,000
22	2	400,000	1200,000	8,000	,300	52,000
23	2	400,000	1200,000	6,000	,100	71,000
24	2	400,000	1200,000	6,000	,500	74,000

	BLOCK	T_TEST	HC_CONC	PH	CU_CONC	U_NOX
25	5	325,000	750,000	5,000	,200	13,000
26	5	325,000	750,000	5,000	,400	19,000
27	5	325,000	750,000	7,000	,200	10,000
28	5	325,000	750,000	7,000	,400	12,000
29	5	325,000	1650,000	5,000	,200	22,000
30	5	325,000	1650,000	5,000	,400	26,000
31	5	325,000	1650,000	7,000	,200	14,000
32	5	325,000	1650,000	7,000	,400	20,000
33	5	475,000	750,000	5,000	,200	36,000
34	5	475,000	750,000	5,000	,400	38,000
35	5	475,000	750,000	7,000	,200	32,000
36	5	475,000	750,000	7,000	,400	30,000
37	5	475,000	1650,000	5,000	,200	46,000
38	5	475,000	1650,000	5,000	,400	45,000
39	5	475,000	1650,000	7,000	,200	41,000
40	5	475,000	1650,000	7,000	,400	42,000
41	5	250,000	1200,000	6,000	,300	7,000
42	5	550,000	1200,000	6,000	,300	14,000
43	5	400,000	300,000	6,000	,300	16,000
44	5	400,000	2100,000	6,000	,300	67,000
45	5	400,000	1200,000	4,000	,300	31,000
46	5	400,000	1200,000	8,000	,300	41,000
47	5	400,000	1200,000	6,000	,100	53,000
48	5	400,000	1200,000	6,000	,500	60,000

Table 4

Production parameters, test parameters and measured NOx conversion rate of the 2nd optimized library, parameter space was further constricted and the variable range reduced, optimum (saddle point) determined via the simplex method

Optimum:		T: 418°C		pH: 6.1		HC concentration: 1698 ppm	
		T_TEST	HC_CONC	PH	U_NOX		
1	325,000	750,000	5,000	17,000	21	T_TEST	PH
2	325,000	750,000	5,000	21,000	22	400,000	4,000
3	325,000	750,000	7,000	13,000	23	400,000	8,000
4	325,000	750,000	7,000	17,000	24	400,000	6,000
5	325,000	1650,000	5,000	26,000	25	400,000	6,000
6	325,000	1650,000	5,000	31,000	26	375,000	5,500
7	325,000	1650,000	7,000	19,000	27	375,000	5,500
8	325,000	1650,000	7,000	24,000	28	375,000	6,800
9	475,000	750,000	5,000	43,000	29	425,000	6,800
10	475,000	750,000	5,000	45,000	30	425,000	5,500
11	475,000	750,000	7,000	41,000	31	425,000	5,500
12	475,000	750,000	7,000	38,000	32	425,000	6,800
13	475,000	1650,000	5,000	51,000	33	425,000	6,800
14	475,000	1650,000	5,000	52,000	34	357,955	6,150
15	475,000	1650,000	7,000	48,000	35	442,045	6,150
16	475,000	1650,000	7,000	49,000	36	400,000	5,057
17	250,000	1200,000	6,000	7,000	37	400,000	7,243
18	550,000	1200,000	6,000	16,000	38	400,000	6,150
19	400,000	300,000	6,000	21,000	39	400,000	6,150
20	400,000	2100,000	6,000	85,000	40	400,000	6,150
						HC_CONC	U_NOX
						1200,000	35,000
						1200,000	32,000
						1200,000	71,000
						1200,000	74,000
						750,000	48,000
						1650,000	64,000
						750,000	76,000
						1650,000	84,000
						750,000	61,000
						1650,000	68,000
						750,000	67,000
						1650,000	81,000
						1200,000	55,000
						1200,000	51,000
						1200,000	41,000
						1200,000	59,000
						443,193	34,000
						1956,807	88,000
						1200,000	73,000
						1200,000	73,000

5

Claims

1. Method for the automated production and iterative automated optimization of a substance library and/or at least one reaction parameter relating to a performance characteristic comprising at least two substances comprising the steps:
- a) defining at least one production parameter and at least one test parameter;
- b) automated preparation of a substance library by producing at least two substances on the basis of the at least one production parameter;
- c) automated testing of the at least two substances of the substance library with respect to at least one performance characteristic on the basis of the at least one test parameter;
- d) evaluating the test using electronic data analysis;
- e) varying the at least one production parameter and/or the at least one test parameter for optimizing the performance characteristics, and single or repeated repetition of steps b) to e) or c) to e); characterized in that the steps b) to e) are carried out in an integrated automated process.
2. Method according to Claim 1, in which the results of the tests under c) together with the associated at least one production parameter and/or test parameter are stored in a database.

3. Method according to Claim 2, in which the results are stored using a system time, the system location of the at least one substance in the substance library and/or the substance identification as assignment criterion.

4. Method according to one of Claims 1 to 3, in which the effect of the individual production parameters and test parameters on the performance characteristics is determined by data analysis.

5. Method according to Claim 1, in which the data analysis is carried out using classical statistical methods, regression methods, linear or nonlinear regression, datamining methods, neuronal networks or evolutionary methods.

6. Method according to Claim 4 or 5, in which parameters determined by means of data analysis having a negligible effect on the performance characteristics are either kept constant in subsequent iterations or are not considered in step d).

7. Method according to one of Claims 1 to 6, in which the substance library comprises, as the at least two substances, molecular substances, non-molecular substances, formulations, materials or mixtures of two or more thereof.

8. Method according to Claim 7, in which the at least two substances of the substance library are selected from:
heterogeneous or heterogenized catalysts, luminophores, electrooptical, superconducting or magnetic substances, or mixtures of two or more thereof; in particular intermetallic compounds,

oxides, oxide mixtures, mixed oxides, ionic or covalent compounds of metals and/or nonmetals, metal alloys, ceramics, organometallic compounds and composite materials, dielectrics, thermoelectrics, magnetoresistive and magneto-optical materials, organic compounds, enzymes, active pharmaceutical compounds, substances for foodstuffs and food supplements, feedstuffs and feed supplements and cosmetics and mixtures of two or more oxides.

9. Method according to Claim 7 or 8, in which the desired performance characteristics comprise activity and selectivity in one or more chemical reactions catalysed by at least one catalyst.
10. Method according to one of Claims 7 to 9, in which the test parameters comprise the reactor type, the operating temperature of the at least one catalyst and/or of the starting material fluid and the pressure and/or the composition of the starting material fluid and/or residence time and/or space velocity.
11. Method according to one of Claims 1 to 10, in which the substance library is arranged in a multidimensional matrix or linearly.
12. Apparatus for the automated production and iterative automated optimization of a substance library, comprising:
 - a) means for defining at least one initial production parameter and at least one test parameter;
 - b) an arrangement for the automated production of the at least two substances of a substance

library on the basis of the at least one production parameter;

c) a test device for the automated testing of the at least two substances of the substance library with respect to at least one performance characteristic on the basis of the at least one test parameter;

d) a data analysis system for evaluating the tests;

e) device for varying the at least one production parameter and/or test parameter for optimizing the performance characteristics,

characterized in that

f) the apparatus further includes means for the integrated and iterative automated control of steps b) to e) or c) to e).

13. Apparatus according to Claim 12 further having storage means for storing test results with the associated at least one production parameter and/or test parameter and/or system time and/or absolute position of the tested substance in a database.

14. Substrate comprising at least one substance library comprising at least two substances, in which the substance library is obtainable by a method for the automated production and iterative automated optimization of a substance library and/or at least one reaction parameter comprising at least two substances comprising the steps:

f) defining at least one production parameter and at least one test parameter;

g) automated preparation of a substance library by producing at least two substances on the

- basis or the at least one production parameter;
- 5 h) automated testing of the at least two substances of the substance library with respect to at least one wanted useful property on the basis of the at least one test parameter;
- i) evaluating the test using electronic data analysis;
- 10 j) varying the at least one production parameter and/or the at least one test parameter for optimizing the wanted useful properties, and single or repeated repetition of steps b) to e) or c) to e); characterized in that
- 15 the steps b) to e) are carried out in an integrated automated process.
15. Computer program having program code means for carrying out the method according to one of Claims 20 1 to 11.
16. Data carrier containing computer program according to Claim 15.
- 25 17. Computer program according to Claim 15 for being carried out using the apparatus according to Claim 12 or 13.

BEST AVAILABLE COPY

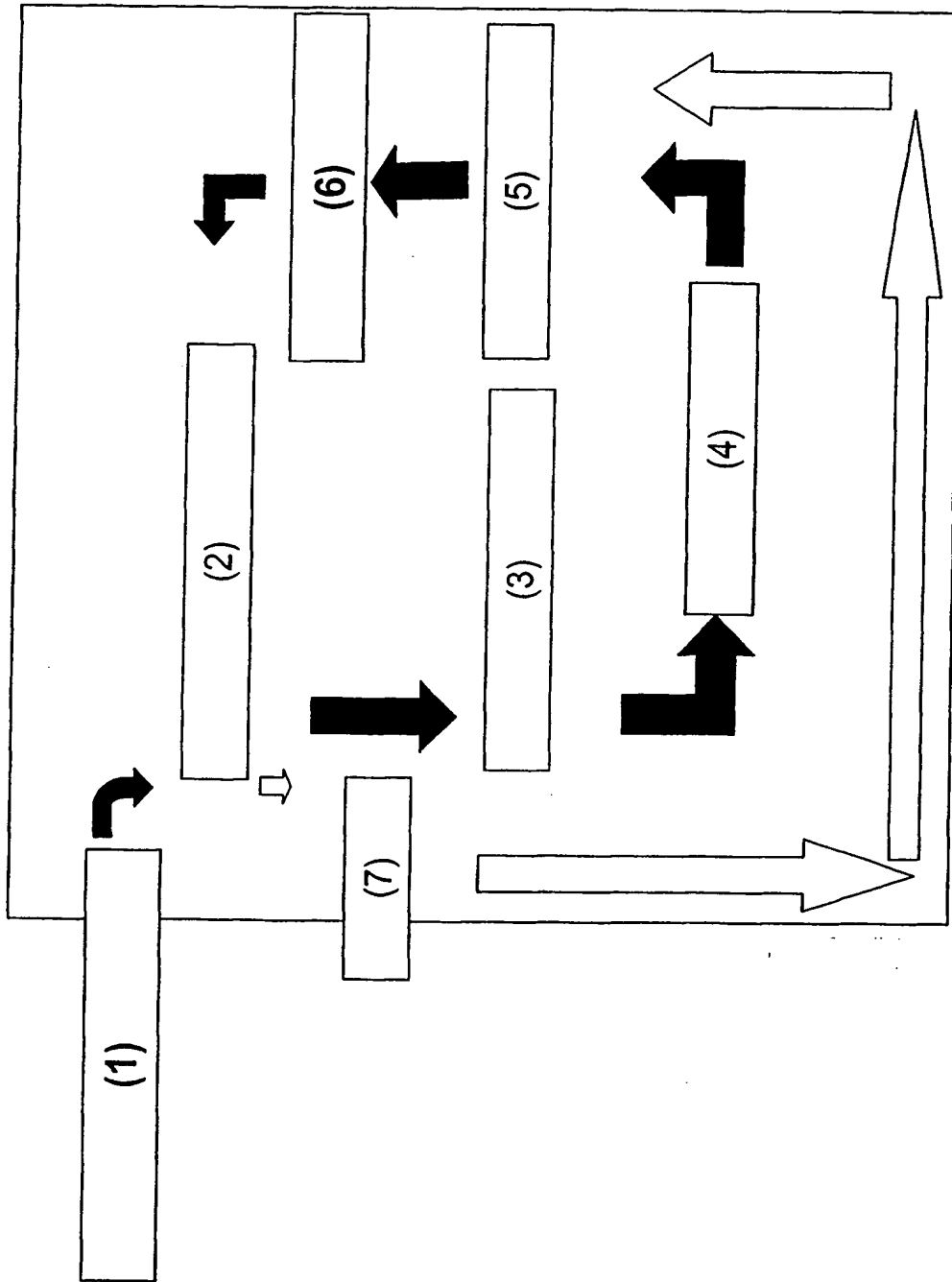


Fig. 1

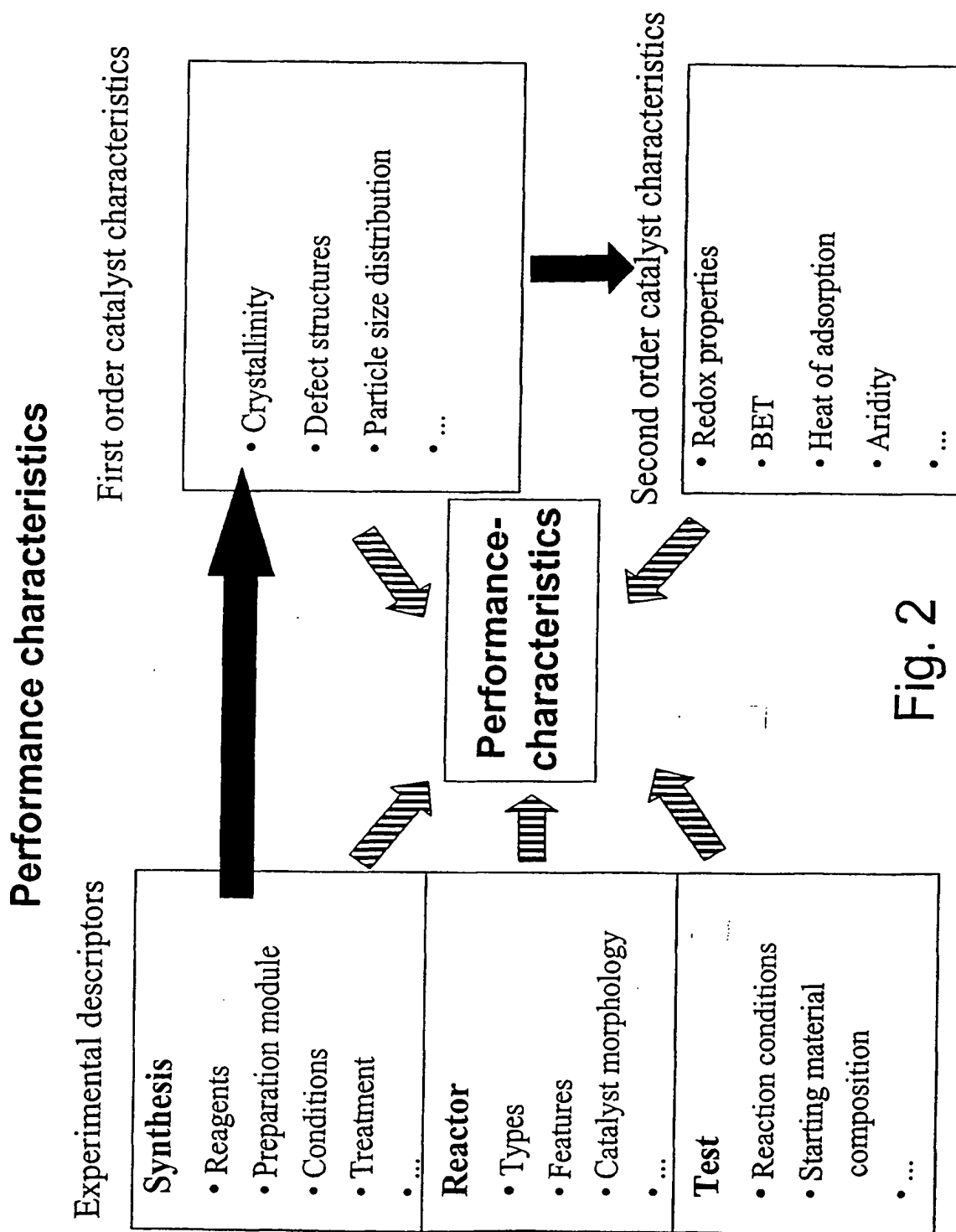


Fig. 2

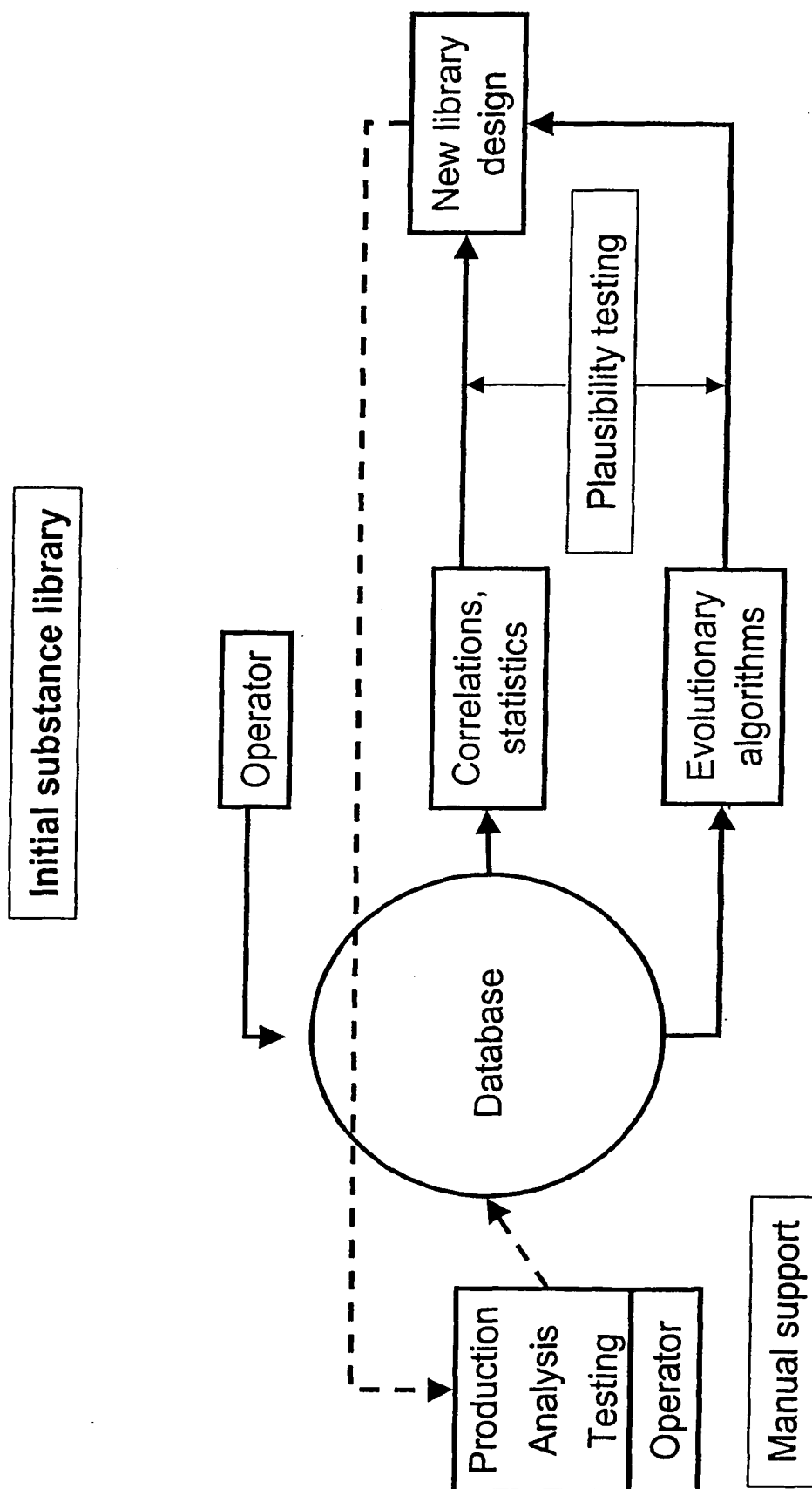


Fig. 3

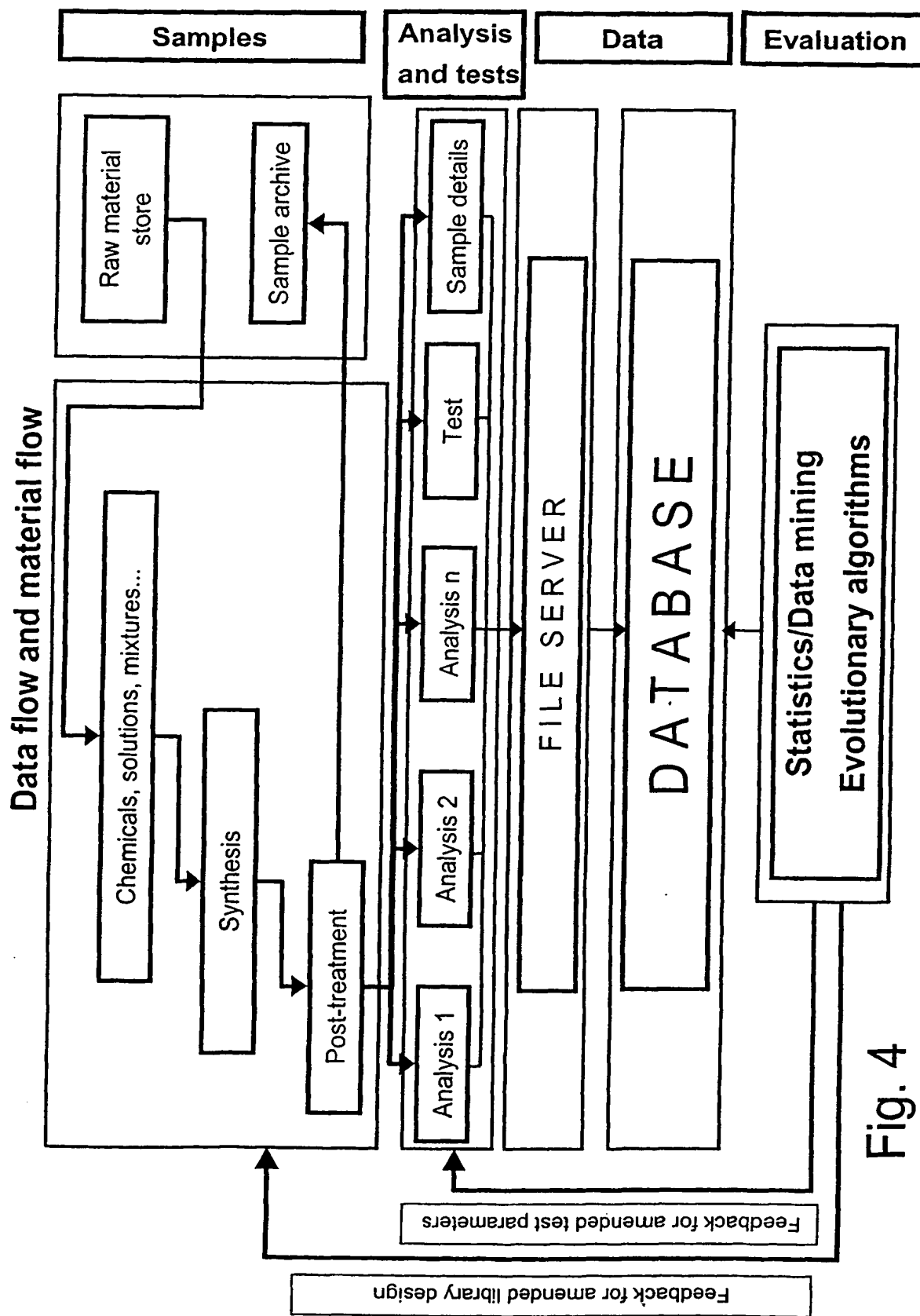
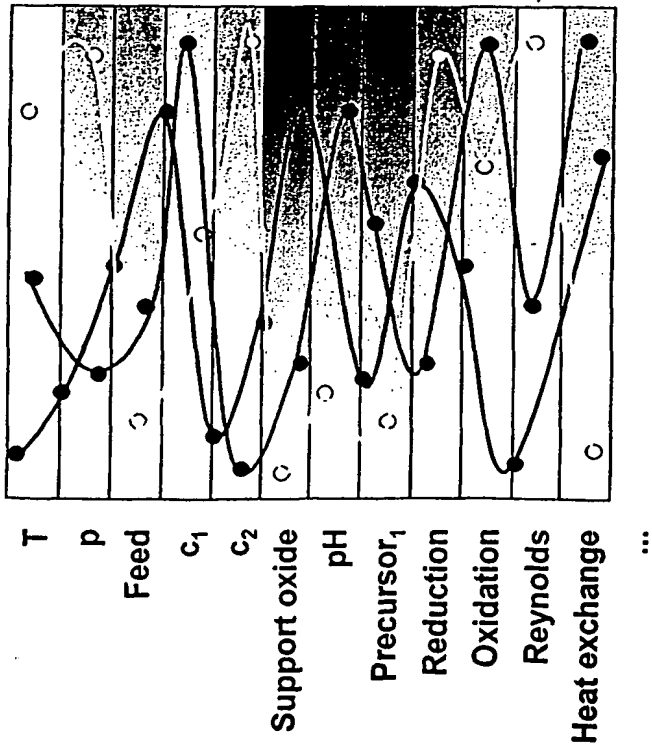


Fig. 4

Original library design and tests using the entire parameter space

Step 1: Design of library, test and process conditions



Step 2: Data acquisition

Parameter	Experiment 1	Experiment 2	Experiment n
T			
p			
Feed			
C ₁			
C ₂			
Support oxide			
pH			
Precursor			
Reduction			
Oxidation			
Reynolds			
Heat exchange			

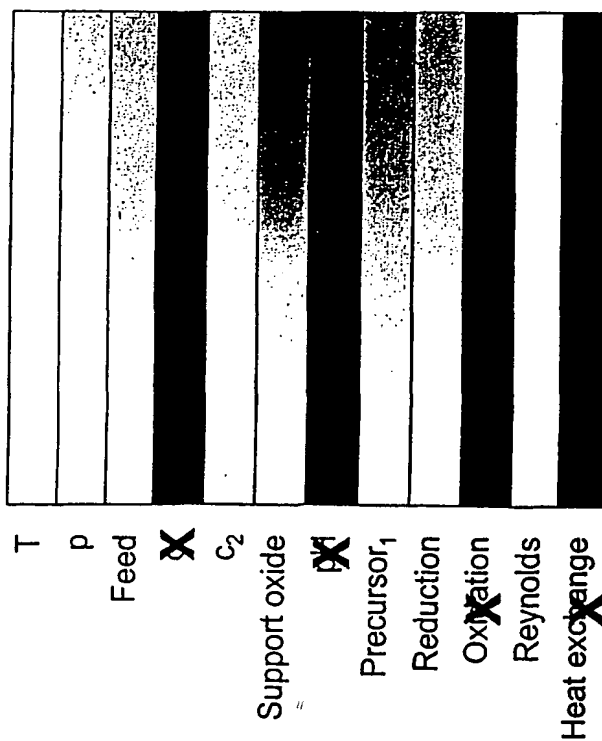
Activity	++	+-	+++
Selectivity	+	++	--

Fig. 5a

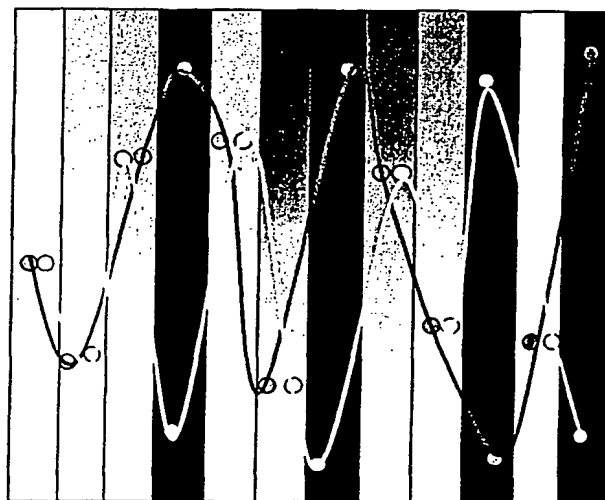
Regression analysis, energies of the parameter space

Step 3: Evaluation of the
significance of the design
and test parameters

Regression analysis



Step 4: Test of the
regression analysis
Confirmation of trends



Step 5: Amended
design of the
library, test and
process conditions

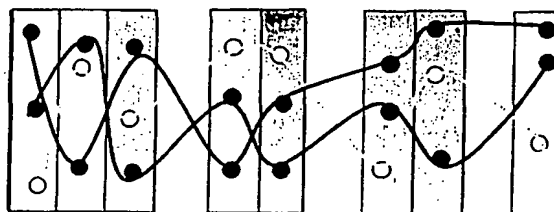


Fig. 5b

Principle of genetic algorithms

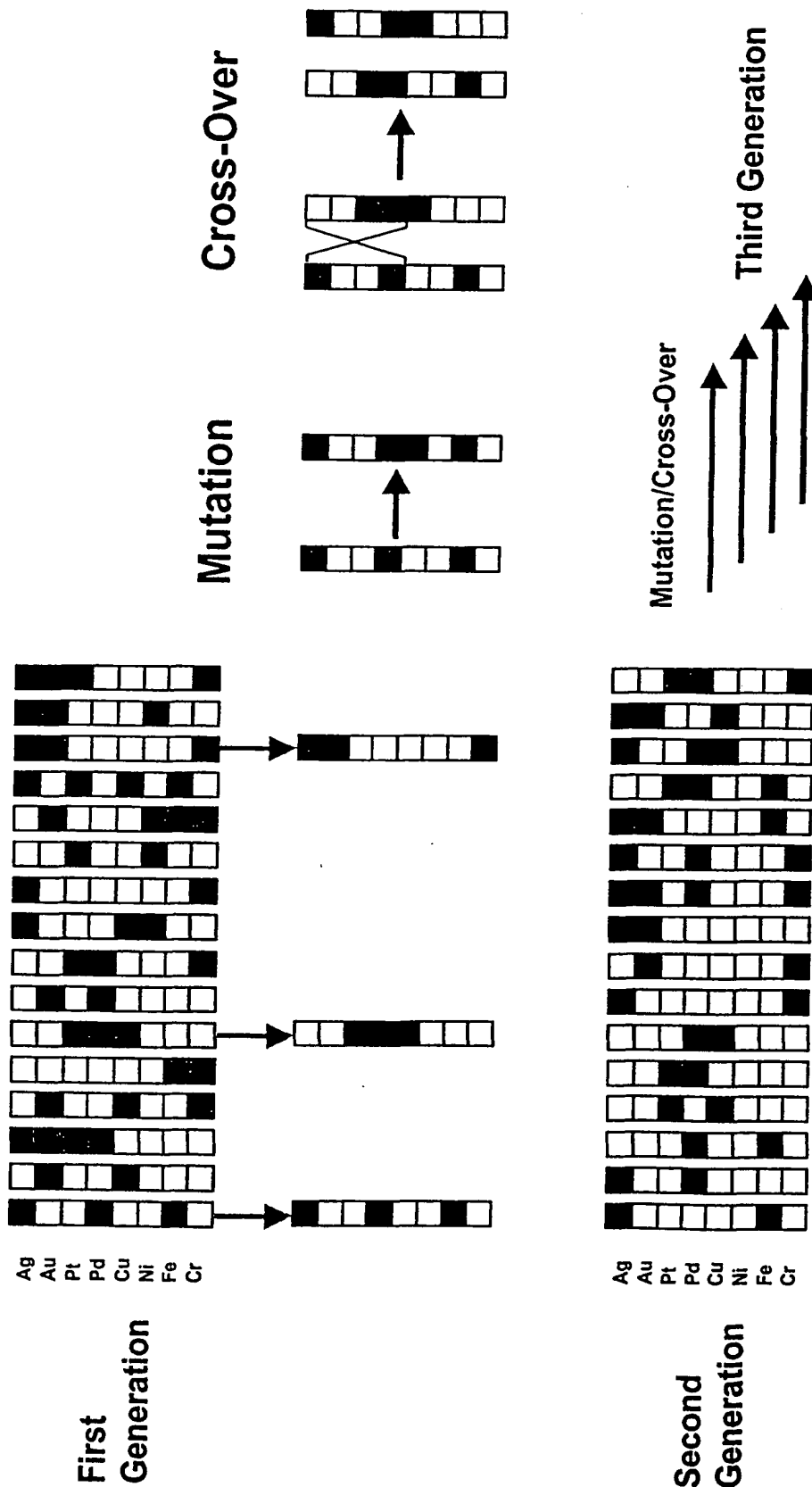


Fig. 5c

Sensitivity analysis of the parameters of the initial library Pareto diagram

Pareto Chart of Standardized Effects; Variable: U_NOX

7 factors, 5 Blocks, 96 Runs; MS Residual=128,2875

DV: U_NOX

p=,05

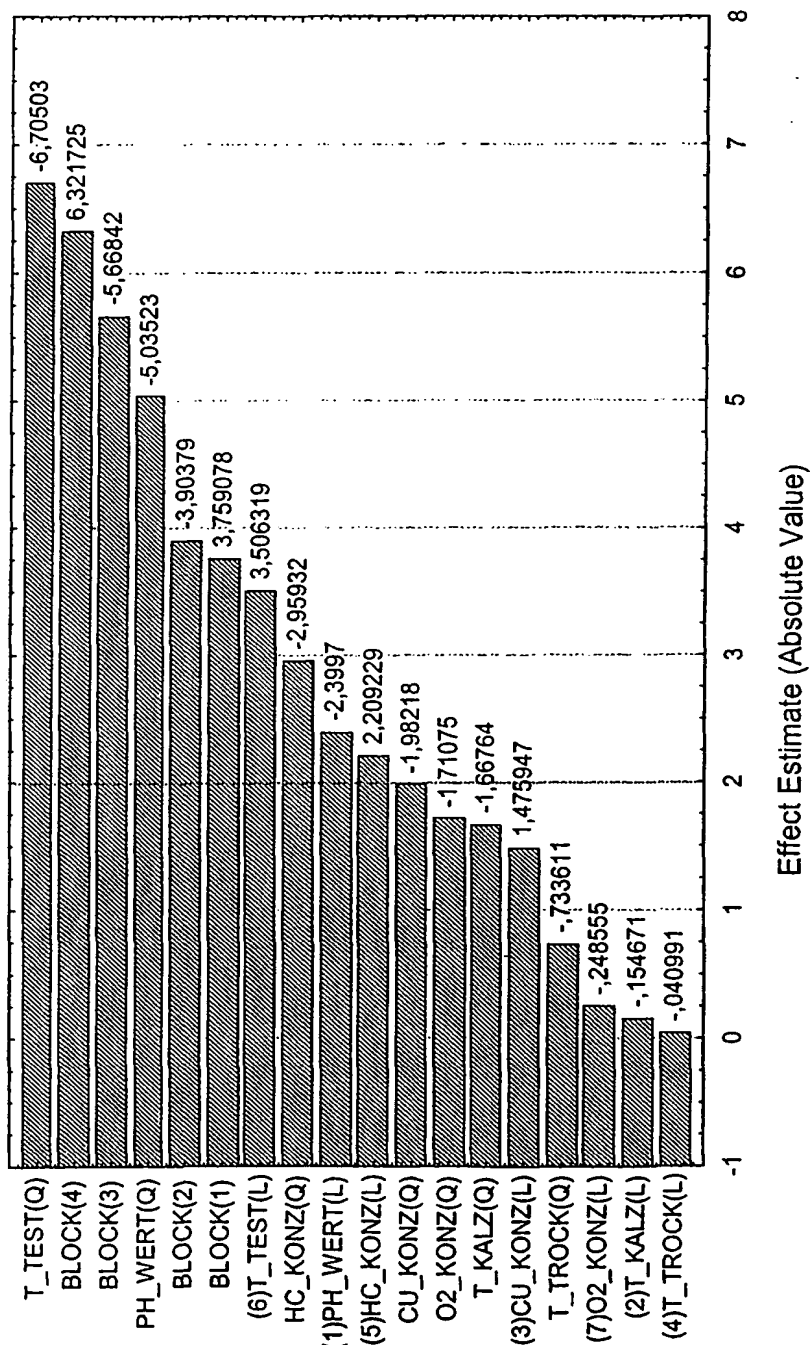


Fig. 6

Sensitivity analysis of the parameters of the 1st optimized library Pareto diagram

Pareto Chart of Standardized Effects; Variable: U_NOX

4 factors, 2 Blocks, 48 Runs; MS Residual=99,09295

DV: U_NOX

p=,05

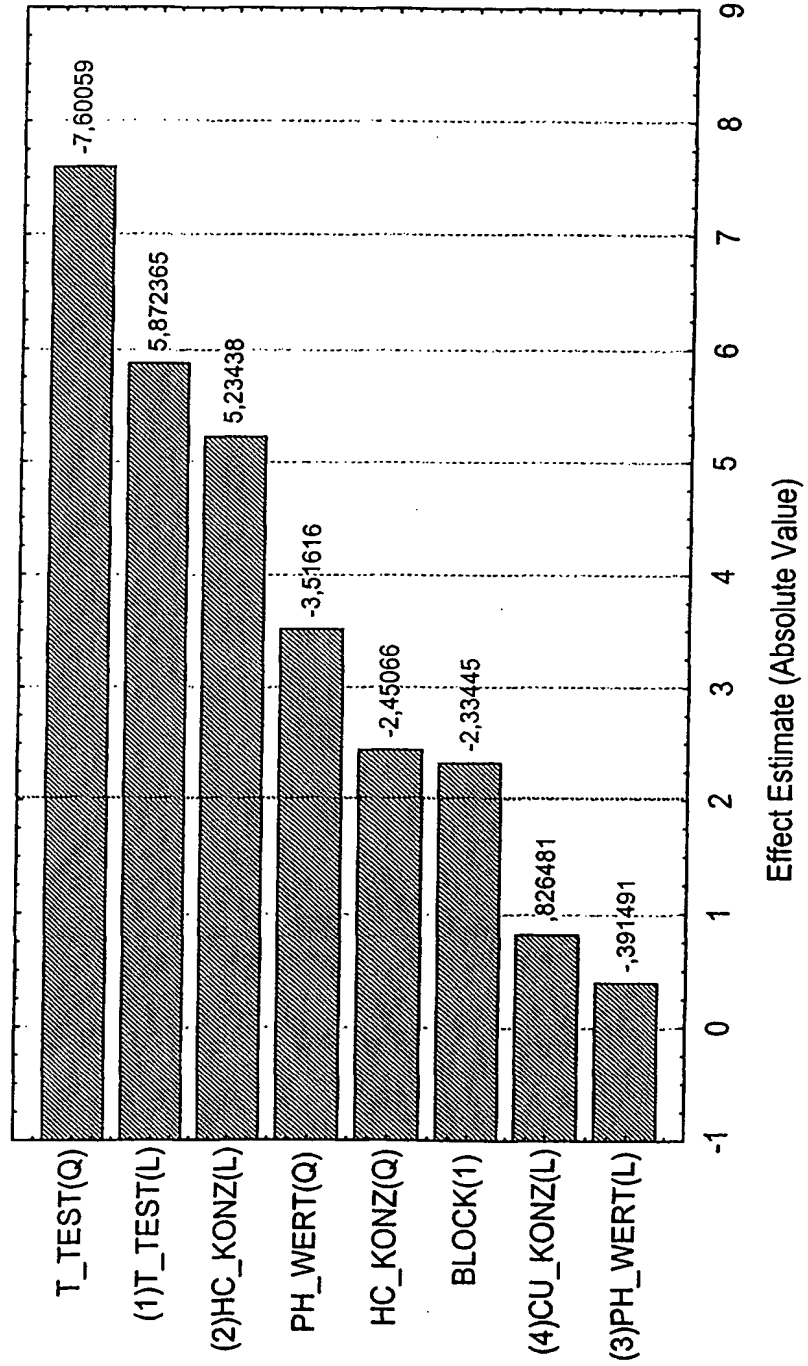


Fig. 7

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 28 875.8

Anmeldetag: 10. Juni 2000

Anmelder/Inhaber: hte AG the high throughput experimentation
company, 69123 Heidelberg/DE

Erstanmelder: hte GmbH, 69123 Heidelberg/DE

Bezeichnung: Rechnergestützte Optimierung von Substanz-
bibliotheken

IPC: G 06 F, C 07 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 05. August 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

BEST AVAILABLE COPY

Kohle

hte GmbH

10. Juni 2000
H32716 RI/mp

5 **Rechnergestützte Optimierung von Substanzbibliotheken**

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Optimierung von Substanzbibliotheken umfassend mindestens zwei Substanzen.

10

Genauer gesagt betrifft die Erfindung ein computergestütztes Verfahren, das die sukzessive stoffliche Optimierung nicht-molekularer Substanzbibliotheken hinsichtlich einer definierten Anwendung und/oder die Optimierung der anwendungsrelevanten oder prozeßtechnisch wichtigen Testparameter ausgewählter Substanzen innerhalb eines vordefinierten oder sich während der Optimierung ergebenden (gegenüber dem vordefinierten Parameterraum veränderten) Parameterraumes gestattet, eine dazu geeignete Vorrichtung, ein Substrat enthaltend, die so herstellbare Substanzbibliothek an sich sowie ein Computerprogramm zur Steuerung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

20

Dabei ist es im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich, sowohl molekulare als auch nicht-molekulare Substanzen umfassende Substanzbibliotheken zu optimieren.

25 Die Erstellung von Substanzbibliotheken in der pharmazeutischen kombinatorischen Forschung beginnt meist mit dem Entwurf einer Hypothese bezüglich der Wechselwirkung eines Wirkstoffmoleküls (z.B. eines Liganden) mit einem biologischen Target (Rezeptor). Art und Stärke der Wechselwirkung sind dabei an diskrete strukturelle Ausprägungen des Wirkstoffmoleküls gebunden (SAR –
30 „Structure Activity Relationship“). Der Begriff „strukturelle Ausprägung“ umfaßt hier z.B. Topologie, Konformation, räumliche Anordnung von Substituenten oder elektronische Konfiguration der Wirkstoffmoleküle. Diese "strukturellen Ausprä-

gungen" werden als Deskriptoren, also als Parameter zur Beschreibung der Wechselwirkung(en) zwischen Wirkstoffmolekül und Rezeptor aufgefaßt. Die klassische Kombinatorik basiert nun auf der systematischen Änderung (Permutation) der strukturellen Ausprägungen eines oder mehrerer (molekularer) organischer Grundgerüste. Das setzt die Existenz geeigneter organischer Bausteine (z.B. eine Methyl- oder Phenylgruppe) voraus, welche unter definierten Synthesebedingungen mit dem Grundgerüst zu einem Zielmolekül der geplanten Substanzbibliothek reagieren. Nach Ermittlung der Aktivität der innerhalb der Substanzbibliothek synthetisierten Moleküle gegen ein biologisches Target, erfolgt die Überarbeitung der anfangs gemachten Hypothese mit der Zielsetzung, eine optimierte Substanzbibliothek zu erstellen.

US 5,901,069 und 5 463 564 offenbaren Systeme und Verfahren zur zumindest teilweisen automatisierten Erzeugung von (chemischen) Verbindungen mit gewünschten chemischen bzw. bioaktiven Eigenschaften.

Dort wird ausgehend von einer Anfangshypothese betreffend die interessierenden Wechselwirkungen und die dazu erforderlichen strukturellen Merkmale ein computergestützter Prozeß durchgeführt, der während jeder Iteration die folgenden Schritte umfaßt:

- (1) Eine aus mehreren Verbindungen bestehende Bibliothek wird gemäß robotischer Systemanleitungen robotisch erzeugt;
- (2) die Verbindungen in der Bibliothek werden untersucht, um solche Verbindungen zu identifizieren, die die gewünschten nützlichen Eigenschaften besitzen;
- (3) Struktur-Wechselwirkungsdaten werden benutzt um Verbindungen auszuwählen, die in der nächsten Iteration synthetisiert werden sollen; und
- (4) neue robotische Systemanleitungen werden vom Experimentator erzeugt, die die Synthese der Verbindungen in der Bibliothek für die nächste Iteration steuern.

Als Hilfsmittel zur Verfeinerung der anfangs gemachten Hypothese in der pharmazeutischen Forschung steht geeignete Software für die Modellierung und Vi-

sualisierung von Molekülen oder auch mathematisch-statistische Software, die z.B. Regressionstechniken, wie z.B. die lineare einfache oder multiple Regression, zur Quantifizierung der Struktur-Wechselwirkungsbeziehung (QSAR – „Quantitative Structure Activity Relationships“) beinhaltet, zur Verfügung. In der Literatur werden entsprechende computergestützte Methoden für pharmazeutische Anwendungen auch als CADD („computer-assisted drug design“) oder CAMD („computer-assisted molecular design“) bezeichnet.

Die in diesen Druckschriften offenbarten Systeme und Verfahren sind zur Optimierung nicht vollautomatisiert, d.h. der Experimentator muß an einem oder mehreren Zeitpunkten bei der Durchführung des Verfahrens eingreifen. Darüber hinaus erfolgen die bei diesen Verfahren durchgeführte(n) Änderung(en) der "strukturellen Ausprägung" stets mittels einer Variation von diskreten Zuständen, also beispielsweise der Variation eines Substitutionsmuster, wie zum Beispiel Methyl → Ethyl → Propyl → ..., abhängig.

Aus dem zuvor Beschriebenen läßt sich zusammenfassend ableiten, daß die zielgerichtete, nicht ausschließlich auf „trial and error“ basierende Optimierung molekularer organischer Bibliotheken auf den folgenden Grundlagen beruht:

- a) Annahme einer Relation zwischen Struktur und Wirkungsweise eines betrachteten Moleküls (SAR);
- b) Existenz geeigneter Synthesebausteine;
- c) Variation diskreter molekularer Eigenschaften;
- d) Verwendung von molekularen Deskriptoren.

Während die Punkte a) und d) nicht eine grundsätzliche Voraussetzung für die kombinatorische Variation eines organischen Grundgerüsts darstellen, stellen die Punkte b) und c) hierfür eine unabdingbare Notwendigkeit dar.

Da bei nichtmolekularen Substanzen die erforderlichen Relationen zwischen Struktur und Wirkungsweise der Substanzen oft nicht bekannt sind, und entsprechende molekulare Deskriptoren nicht existieren, kann für die vollständige Integration der Erzeugung nicht-molekularer Substanzbibliotheken nicht auf die Verfahren zur Bibliotheksoptimierung in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung zurückgegriffen werden.

Die Erstellung und Testung nicht-molekularer Substanzbibliotheken außerhalb der pharmazeutischen Forschung wird in diversen Publikationen beschrieben. In diesem Bereich werden Herstellung, Testung und Auswertung der Substanzbibliotheken als separate Prozeßschritte dargestellt. Die vollständige Integration der einzelnen Prozeßschritte in eine gemeinsame Softwareumgebung wurden bislang jedoch noch nicht beschrieben, wie sich aus der nachfolgenden Zusammenfassung des einschlägigen Standes der Technik ergibt:

Danielson et al. beschreiben ein kombinatorisches Verfahren zum Entdecken und der Optimierung von lumineszenten Substanzen (Nature, vol. 389, S. 944, 1997). Das Verfahren nach Danielson umfaßt das automatisierte Herstellen einer ersten Substanzbibliothek, Testen der ersten Substanzbibliothek um Leitmaterialien zu identifizieren, sowie Entwurf und Synthese neuer optimierter Substanzbibliotheken durch den Experimentator basierend auf der Zusammensetzung der identifizierten Leitsubstanzen. Nach Danielson erfordert die kombinatorische Exploration verschiedene Iterationen, um die Zusammensetzung und Herstellung für eine bestimmte Anwendung zu optimieren. Die iterative Optimierung nach Danielson beruht aber ausschließlich auf der Intuition des Experimentators ohne EDV-Einsatz oder den Einsatz von Software gesteuerten Optimierungsmethoden.

Die WO 00/23921 betrifft ein computergesteuertes Verfahren zur Erzeugung eines Bibliothekdesigns für eine kombinatorische Materialbibliothek, das umfaßt:

Definition einer oder mehrerer Quellen und einer oder mehrerer Orte, wobei jede Quelle einen elektronischen Datenpunkt darstellt, der eine Komponente zur Herstellung der kombinatorischen Bibliothek darstellt und jeder Ort einen elektronischen Datenpunkt, der eine Anordnung von Zellen beschreibt, darstellt;

- 5 Erhalt einer Eingabe, die die erste "Kartierung" definiert, wobei diese erste "Kartierung" elektronische Daten darstellt, die ein Verteilungsmuster zur Anordnung einer Komponente auf Zellen in der Anordnung definiert, wobei das Verteilungsmuster eine minimale und eine maximale Menge der Komponente und einen zwischen der Minimal- und Maximalmenge der Komponente über die Mehrzahl der Zellen hinweg auftretenden Gradienten definiert;

10 Verwendung der ersten "Kartierung" zur Berechnung einer Zusammensetzung von einem oder mehreren Materialien, die eine oder mehreren der Zellen zuzuordnen sind; und

Erstellung eines Datenfiles zur Definition des Bibliothekdesigns, wobei das Datenfile elektronische Daten umfaßt, die die Quellen, Ziele und die "Kartierung" umfassen.

Gemäß dieser Druckschrift wird also lediglich die automatisierte Herstellung von Materialbibliotheken beschrieben bzw. beansprucht.

20

Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein integriertes System und Verfahren zur Herstellung und Optimierung von nicht-molekularen Substanzbibliotheken bereitzustellen, das es ermöglicht, die Optimierung einer Substanzbibliothek ohne oder mit nur marginalem Eingriff beispielsweise in Form einer Plausibilitätsanalyse eines Bedieners durchzuführen.

25

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur automatisierten Herstellung und iterativen automatisierten Optimierung einer Substanzbibliothek und/oder mindestens eines Reaktionsparameters enthaltend mindestens

30 zwei Substanzen umfassend die Schritte :

- a) Definition mindestens eines Herstellungsparameters und mindestens eines Testparameters;
 - b) Automatisiertes Erstellen einer Substanzbibliothek durch Herstellung von mindestens zwei Substanzen anhand des mindestens einen Herstellungsparameters;
 - c) Automatisiertes Testen der mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek hinsichtlich mindestens einer gewünschten nützlichen Eigenschaft anhand des mindestens einen Testparameters;
 - d) Auswerten des Tests mittels elektronischer Datenanalyse;
 - e) Variation des mindestens einen Herstellungsparameters und/oder des mindestens einen Testparameters zur Optimierung der gewünschten nützlichen Eigenschaften, und ein- oder mehrmaliges Wiederholen der Schritte b) bis e) bzw. c) bis e); dadurch gekennzeichnet
- daß die Schritte b) bis e) in einem integrierten automatisierten Prozeß erfolgen sowie durch eine Vorrichtung zur automatisierten Herstellung und iterativen automatisierten Optimierung einer Substanzbibliothek, umfassend:
- a) Mittel zur Definition mindestens eines anfänglichen Herstellungsparameters und mindestens eines Testparameters;
 - b) eine Anordnung zur automatisierten Herstellung der mindestens zwei Substanzen einer Substanzbibliothek anhand des mindestens einen Herstellungsparameters;
 - c) eine Testeinrichtung zum automatisierten Testen der mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek hinsichtlich mindestens einer Performance-Eigenschaft anhand des mindestens einen Testparameters;
 - d) eine Anlage zur Datenanalyse zur Auswertung der Tests;

- e) Einrichtung zur Variation des mindestens einen Herstellungsparameters und/oder Testparameters zur Optimierung der Performance-Eigenschaften,

dadurch gekennzeichnet, daß

- 5 f) die Vorrichtung weiterhin Mittel zur integrierten und iterativen automatisierten Steuerung der Schritte b) bis e) bzw. c) bis e) umfaßt.

Die Grundlage für das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße
10 Vorrichtung bildet die Korrelation von Sätzen von mindestens einem Herstell- und/oder Testparameter („Experimentelle Deskriptoren“) und optional Eigenschaftsausprägungen („Eigenschaften erster bzw. zweiter Ordnung“) der Substanzen der Substanzbibliotheken mit ihren Performance-Eigenschaften innerhalb eines bezüglich der Steuerungs-, Datenerfassungs- und Datenauswertungssoftware
15 integrierten Verfahrens bzw. einer entsprechenden Vorrichtung.

Die Optimierung der nicht-molekularen Substanzbibliotheken und/oder Reaktionsbedingungen erfolgt in einem iterativen Prozeß, in dem zunächst eine anfänglich vorgegebene, durch Herstell- und damit Eigenschaftsausprägungen charakterisierte nicht-molekulare Substanzbibliothek, umfassend mindestens zwei Substanzen, einem oder einer Mehrzahl von präzise definierten Tests auf bestimmte Performance-Eigenschaften unterzogen wird. Durch Anwendung mathematischer
20 Algorithmen werden die Signifikanz der einzelnen Parameter innerhalb der Herstell- und/oder Testparametersätze und/oder Eigenschaftsausprägungen auf das Testresultat geprüft, der entsprechende Parameterraum verengt oder geändert und optimierte Parametersätze erstellt. Die optimierten (in der Regel gegenüber den vordefinierten Parametersätzen veränderten) Parametersätze bilden dann die
25 Grundlage für die Erstellung des oder der Herstellungsparameter für die Substanzen der nächsten Substanzbibliothek und/oder für die Festlegung neuer Testparameter. Zum Erhalt derartiger optimierter Parametersätze können Informationen
30 aus einer oder mehreren Bibliotheken herangezogen werden oder aber auch evo-

lutionäre Algorithmen und andere mathematische bzw. statistische Methoden herangezogen werden.

5 Ferner können im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens sowohl verschiedene Substanzbibliotheken unter gleichen Testbedingungen oder aber gleiche Substanzbibliotheken unter verschiedenen Testbedingungen untersucht bzw. optimiert werden.

10 Darüber hinaus ergibt sich das Wechselspiel zwischen der (chemischen) Konstitution der Substanzen innerhalb der optimierten Substanzbibliotheken und der möglichen Variation der Testparameter auch die Möglichkeit der gleichzeitigen Optimierung der Substanzen der Materialbibliothek im Hinblick auf ihre Performance-Eigenschaften und von Testbedingungen, bei denen es sich typischerweise um die Optimierung mindestens eines Reaktionsparameters im Hinblick auf eine
15 spätere Anwendung eines oder mehrerer Substanzen innerhalb der Substanzbibliothek handelt, wobei hier ebenfalls so gearbeitet werden kann, daß sowohl eine Optimierung der Substanzen innerhalb der Substanzbibliothek und des mindestens einen Reaktionsparameters gleichzeitig erfolgt, oder aber im Hinblick auf eine bestimmte, typischerweise bereits optimierte, Substanzbibliothek nochmals ver-
20 sucht wird, die Reaktionsparameter zu optimieren.

25 Dabei können die Iterationen so lange wiederholt werden, bis entweder die explorative Zielsetzung erreicht oder die Optima innerhalb eines oder mehrerer vorgegebenen Parameterraums bzw. Parameterräume erreicht werden. Die Effizienz des erfindungsgemäßen Verfahrens COALA (Computation Assisted Library Amend-ment) ergibt sich aus der Integration der Herstell- und Testparameter sowie der Eigenschaftsausprägungen und Testdaten in einer gemeinsamen Softwareumgebung vorzugsweise unter Echtzeitverhältnissen.

30 Es ist ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß dieses für eine Optimierung über kurze und auch lange Zeiträume verwendet werden kann, d.h.

entweder wird eine Substanzbibliothek (Kurzzeit) oder über die Summe mehrerer Substanzbibliotheken (Langzeit) optimiert. Dabei wird immer nach Abarbeitung einer Substanzbibliothek ein Parametersatz für eine verbesserte Bibliothek erhalten.

5

Die Erfindung wird nunmehr anhand der beigelegten Zeichnungen beschrieben, wobei:

- 10 Fig. 1 ein Flußdiagramm einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zeigt;
- Fig. 2 die Beziehung zwischen Herstell- und Testparametern und den Performance-Eigenschaften eines Katalysators darstellt;
- Fig. 3 die möglichen Eingriffe eines Bedieners der erfindungsgemäßen Vorrichtung schematisch zusammenfaßt;
- 15 Fig. 4 den Daten- und Substanzfluß bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wiedergibt;
- Fig. 5a den Entwurf und den Test einer anfänglichen Substanzbibliothek darstellt;
- Fig. 5b ein Analyseverfahren zur Begrenzung des Parameterraums darstellt;
- 20 Fig. 5c das Prinzip eines evolutionären Algorithmus zeigt;
- Fig. 6 die Sensitivitätsanalyse des Ausführungsbeispiels aus Tabelle 2 zusammenfaßt;
- Fig. 7 die Sensitivitätsanalyse zur ersten optimierten Substanzbibliothek aus Tabelle 3 zeigt.

25

Eine schematische Beschreibung einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens findet sich in Fig. 1. Darin bezeichnen

- (1) eine anfängliche Substanzbibliothek,
- 30 (2) die automatisierte Herstellung,
- (3) die automatisierte Testung,

- (4) Datenerfassung,
 - (5) Datenanalyse,
 - (6) geänderte Substanzbibliothek und
 - (7) Bestimmung der Eigenschaftsausprägung der Substanzen innerhalb der
- 5 Substanzbibliothek.

Die im Rahmen der vorliegenden Anmeldung verwendeten Begriffe sollen an dieser Stelle geklärt werden:

- 10 Substanzbibliothek: Der Begriff „Substanzbibliothek“ bezeichnet eine Anordnung umfassend mindestens zwei, vorzugsweise bis zu 10, weiter bevorzugt bis zu 100, insbesondere bis zu 1000 und weiter bevorzugt bis zu 100.000 Substanzen, bzw. (chemische) Verbindungen,
- 15 Gemische aus (chemischen) Verbindungen, Materialien, Formulierungen, die fest, flüssig oder gasförmig auf/in einem Substrat vorliegen.
- Vorzugsweise werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Substanzen im obigen Sinne nicht gasförmige Substanzen, wie zum Beispiel Feststoffe,
- 20 Flüssigkeiten, Sole, Gele, wachsartige Substanzen oder Substanzmischungen, Dispersionen, Emulsionen, Suspensionen und Feststoffe, besonders bevorzugt Feststoffe, eingesetzt. Dabei kann es sich im Rahmen der erfindungsgemäß eingesetzten Substanzen um molekulare und nicht-molekulare chemische Verbindungen bzw. Formulierungen, bzw. Gemische bzw. Materialien handeln, wobei der Begriff "nicht-molekular" Substanzen definiert, die kontinuierlich optimiert bzw. verändert werden können, im Gegensatz zu "molekularen" Substanzen, deren strukturelle
- 25
- 30

Ausprägung sich lediglich über eine Variation von diskreten Zuständen, also beispielsweise der Variation eines Substitutionsmusters, verändern lassen.

5

Die Substanzen in der Substanzbibliothek können untereinander gleich oder verschieden sein, wobei letzteres bevorzugt ist; bei einer Optimierung von Test- bzw. Reaktions- oder Prozeßparametern ist es jedoch auch gut möglich, daß die Substanzbibliothek zwei oder mehr gleiche Substanz umfaßt bzw. ausschließlich aus identischen Substanzen besteht.

10

Virtuelle Substanz-
15 bibliothek:

Dabei handelt es sich um eine Substanzbibliothek, die seitens oder mittels eines Computers konzipiert wurde, und bei der noch, beispielsweise seitens eines Bedieners oder Computers, geprüft werden muß, ob die Substanzen bzw. Substanzklassen innerhalb der Substanzbibliothek überhaupt herstellbar ist. Im Rahmen einer virtuellen Bibliothek kann beispielsweise aufgrund von vorhandenen Informationen bezüglich der Anforderungen an eine Substanz bei der Verwendung in einer bestimmten chemischen, physikochemischen oder physikalischen Umsetzung, eine Substanzbibliothek bestehend aus Substanzen, die aufgrund dieser Daten "frei" vom Computer generiert wurden, sein.

20

25

30

Anfängliche Substanz-
bibliothek:

5

Zu Beginn des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Optimierung konzipierte Substanzbibliothek; diese kann der virtuellen Substanzbibliothek entsprechen, gegenüber dieser modifiziert sein oder aber von einem Bediener ohne Einbindung der Erstellung einer virtuellen Substanzbibliothek konzipiert werden.

10 Geänderte Substanz-
bibliothek:

Durch Festlegung neuer Herstell- und/oder Testparameter verbesserte Substanzbibliothek, die dann einer erfindungsgemäßen Iteration (Optimierung) unterzogen wird.

15 Substanz:

Einheit, die sich in den jeweiligen Abschnitten des Substrats innerhalb der Substanzbibliothek befindet, und die aus einer oder mehreren Komponenten bestehen kann.

20 Substrat:

25

Einrichtung mit einer starren oder halbstarren Oberfläche, die sowohl flach sein kann als auch Vertiefungen oder Bohrungen bzw. Kanäle aufweisen kann. Das Substrat muß geeignet sein die mindestens zwei Substanzen in den mindestens zwei verschiedenen voneinander getrennten Abschnitten physisch voneinander zu trennen. Die Substanzen können im Substrat ein-, zwei oder dreidimensional, d.h. neben- und übereinander in verschiedenen Ebenen, angeordnet sein.

30

Vorzugsweise umfaßt das Substrat parallel durchgehende Kanäle und kann u.a. ein Drahtnetz oder eine Schaumkeramik aufweisen.

5

Weiter bevorzugt stellt das Substrat einen Rohrbündelreaktor dar, insbesondere einen Rohrbündelreaktor, wie er in der WO 99/41005 beschrieben ist und deren diesbezüglich Offenbarung vollumfänglich in den Kontext der vorliegenden Anmeldung einbezogen wird.

10

Performance-
Eigenschaften:

15

Hierbei handelt es sich um meßbare Eigenschaften der Substanzen der Substanzbibliothek, die innerhalb einer automatisierten Testung erfaßt werden können und die im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens optimiert werden: Beispiele hierfür sind im weiteren Verlauf der Beschreibung genannt.

20 Automatisierte
Herstellung:

25

Erstellung der Substanzbibliothek bzw. der Substanzen der Substanzbibliothek unter Verwendung von weitgehend automatisierten Präparationsmodulen, die in einer geeigneten Steuerungs-Software eingebunden sind.

Automatisierte
Optimierung:

30

Durchführung eines oder mehrerer automatisierter Optimierungsschritte.

	Testparameter:	Eine oder mehrere veränderbare Größen, die die Art und Bedingungen der automatisierten Testung festlegen.
5	Reaktionsparameter:	Sonderfall des Testparameters, der sofern es sich bei dem Test um die Performance der Substanzbibliothek im Rahmen einer bestimmten (chemischen) Reaktion handelt, die Art und Bedingungen dieser Reaktion festlegt.
10	Analyseparameter:	Weitere Untergruppe der Testparameter, die die Art und Bedingungen bei der Bestimmung der Eigenschaftsausprägungen der Substanzen innerhalb der Substanzbibliothek festlegt.
15	Parameterraum:	Gesamtheit aller Parameter, die im Rahmen von Einzelschritten oder der Gesamtheit des erfindungsgemäßen Verfahrens die Herstellung und/oder Testung der Substanzbibliothek beschreiben, wobei hier nur vorzugsweise die strenge mathematische oder skalare, zur Beschreibung der Test- und/oder Reaktions- und/oder Herstellungsparameter, Definition einer Ansammlung nicht-redundanter Vektoren zur Anwendung kommt, d.h. der Parameterraum kann auch redundante Vektoren bzw. Skalare enthalten.
20		
25		
30	Output Parameter:	Analoge oder analog/digital-gewandelte Daten von den Herstell-, Test-, und Charakterisierungsgeräten zum Fileserver.

Analyse:

Begriff, der sämtliche Analysetechniken zur Testung von Substanzen innerhalb einer Substanzbibliothek zur Ermittlung von deren Eigenschaftsausprägungen umfaßt.

5

Eigenschafts-
ausprägungen:

Dieser Begriff steht für die strukturellen Merkmale bzw. für die Beschreibung der strukturellen Merkmale eines nicht-molekularen Materials durch Anwendung physikalisch-chemischer Methoden. Als „Eigenschaften erster Ordnung“ werden weitestgehend diejenigen Eigenschaftsausprägungen verstanden, die mit Hilfe physikalischer Charakterisierungsmethoden gewonnen werden, wie z.B. Röntgendiffraktion, LEED– Strukturaufklärung, EDX, Röntgenfluoreszenz-Analyse; Röntgenphotoelektronenspektroskopie, Auger–Spektr.

10

15

Als „Eigenschaft zweiter Ordnung“ werden diejenigen Eigenschaftsausprägungen verstanden, die mit Hilfe physiko-chemischer Charakterisierungsmethoden wie z.B. Stickstoffadsorption – (Oberflächendimensionen, (BET)); TPD – (Bindungsstärken von Adsorbaten auf Oberflächen oder selektive Chemisorption – Größe der Oberflächen aktiver Zentren) zugänglich sind.

20

25

Automatisiertes Testen:

Sammelbegriff für automatisiert ablaufende Tests auf eine oder mehrere Performance-Eigenschaften. Die automatisierte Testung ist vollständig in die Software integriert.

30

- 5 Datenakquisition: Erfassung sämtlicher Parameter (Herstell- bzw. Testparameter), Eigenschaftsausprägungen und Testergebnisse.
- 10 Testergebnisse: Datensätze wie Herstell- und/oder Testparameter, Eigenschaftsausprägungen und Performance-Eigenschaften, insbesondere im Hinblick auf die zu optimierenden Eigenschaften.
- 15 Datenanalyse: Computergestützte Datenauswertung unter Verwendung diverser mathematisch-statistischer oder evolutionärer Algorithmen.
- 20 Sensitivitätsanalyse: Mathematisches Verfahren zur Differenzierung von statistisch signifikanten von nicht-signifikanten Faktoren innerhalb linearer oder nicht-linearer Gleichungssysteme.
- 25 virtual screening: Optimierung von Substanzbibliotheken mittels Datenverarbeitungssystemen unter Mithilfe von Datenbanken und Modellbildung mittels Software-gestützter Analysemethoden
- 30 Geänderte Herstell- und/oder Testparameter: Gegenüber den anfänglichen Herstell- und/oder Testparametern veränderte, in der Regel optimierte Herstell- und/oder Testparameter, beispielsweise mit der Prozeßoptimierung als Zielsetzung.

5	Software:	Software, die Komponenten zur Prozeßkontrolle, Datentransfer, Datenformatierung, -speicherung, -suche, -verwaltung sowie zur Dateninterpretation und -evolution enthält und vorzugsweise unter Echtzeitverhältnissen betrieben wird.
10	Input Parameter:	Digitale oder digital/analog-gewandelte Daten vom Steuercomputer/Prozeßleitsystem zur Steuerung der Herstell-, Test-, und Charakterisierungsgeräte (Informationen).
15	Output Informationen:	Digitale oder digital/analog-gewandelte Daten, die den Ergebnissen der Testung der Substanzbibliothek in dem jeweiligen Optimierungsschritt entsprechen.
20	Optimierungsschritt:	Abfolge der Herstellung und Testung der Substanzbibliothek einschließlich einer Analyse der Testergebnisse, die in einer geeigneten Steuerungs- und Auswerte-Software eingebunden ist.
	Herstellmodul:	Gesamtheit (Anordnung) zur automatisierten Herstellung der Substanzen innerhalb der Substanzbibliothek.
25	Testmodul:	Einrichtung bzw. Anordnung zur automatisierten Testung der Performance-Eigenschaften der Substanzen und/oder Optimierung eines oder mehrerer Reaktionsparameter.
30	Systemzeit/Datum:	Die von der Datenverarbeitungsanlage vorgegebene Zeitkoordinate, die eine eindeutige alphanumerische

Zuordnung aller während des Verfahrens stattfindender Vorgänge ermöglicht.

Systemort: Innerhalb der Gesamtheit der Anordnung zur Herstellung, Testung und Analyse der Substanzen eindeutig definierter Ort.

Die vorliegende Erfindung leistet es, a) die Informationen (Input-Parameter und Output-Information), die in den in Fig. 1 dargestellten Verfahrensschritten (d.h. automatisierte Synthese, Analyse und automatisierte Testung) erhalten werden, in einer gemeinsamen Softwareumgebung zu integrieren und b) im Sinne eines sich selbst optimierenden Verfahrens unter Anwendung mathematischer Algorithmen auf die Output-Daten zu einer sukzessiven Verbesserung der Herstell- und/oder Testparameter („experimental descriptors“) der nachfolgenden (=optimierten) nicht-molekularen Substanzbibliotheken zu gelangen. Grundsätzlich bietet das erfindungsgemäße Verfahren auch die Möglichkeit, die Eigenschaftsausprägungen der Substanzen der Substanzbibliothek („1st and 2nd order properties“) als Grundlage für die Optimierung der Substanzbibliothek heranzuziehen. Letztere Ausführungsform gestaltet sich insbesondere im Bereich der heterogenen Katalyse schwierig:

a) Eigenschaftsausprägungen von nicht-molekularen Katalysatoren sind stets als Mittelung über eine praktisch unendlich große Struktur zu verstehen und kennzeichnen nicht das individuelle aktive Zentrum auf atomarer Ebene. Da die Gesamtheit der aktiven Zentren die Aktivität und Selektivität eines Katalysators bestimmt, kann ein Mittelwert dagegen unbrauchbar für die gewünschte Korrelation sein.

b) Es ist grundsätzlich fraglich, ob sämtliche die Aktivität und Selektivität eines Katalysators bestimmenden Eigenschaftsausprägungen, erfaßt werden können. In jedem Fall wäre der Zeitaufwand zur Durchführung ent-

sprechender Messungen und zu einer darauf basierenden Modellbildung erheblich.

- 5 c) Wäre die Kenntnis über die optimale Beschaffenheit der aktiven Zentren wirklich vorhanden, so wäre es dennoch fraglich, ob ein entsprechendes Material durch geeignete Wahl der Herstellparameter überhaupt synthetisierbar ist.
- 10 d) Die Eigenschaftsausprägungen eines Materials können während der Analyse und der Testung aufgrund von Formierungs- bzw. Konditionierungsvorgängen stark voneinander abweichen.

Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Erfindung nicht primär die Eigenschaftsausprägungen („Eigenschaften erster und zweiter Ordnung“) sondern
15 bevorzugt die Herstellparameter („experimental descriptors“) als Grundlage der Bibliotheksoptimierung herangezogen, da diese, unabhängig von der strukturellen Beschaffenheit der Substanzen, eine Korrelation mit den Performance-Eigenschaften erlauben. Vorgehensweisen wie sie in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung für die Optimierung von molekularen Strukturen, d.h. basierend
20 auf den Eigenschaftsparametern („Eigenschaften erster und zweiter Ordnung“), verwendet werden, können aus den oben genannten Gründen a) bis c) nur in Ausnahmefällen für die Optimierung von nicht-molekularen Substanzen bzw. Formulierungen bzw. Materialien herangezogen werden. Beispiele innerhalb der nicht-molekularen Materialforschung, in denen zumindest teilweise die Eigenschaftsausprägungen („Eigenschaften erster und zweiter Ordnung“) mit den Performance-Eigenschaften korreliert werden können sind:
25

- a) Zeolithe: Acidität und Porendurchmesser korrelieren mit Crack- und/oder Isomerisierungsaktivität und Selektivität;

- b) strukturinsensitive Reaktionen: Fischer-Tropsch-Aktivität und Selektivität hängt häufig direkt mit der Größe der sich auf der Katalysatoroberfläche befindenden Materialpartikel zusammen;
- c) Halbleiter: UV-Spektren geben Aufschluß über elektronische Übergänge;
- 5 d) Pigmente: Schichtdicken können mit der Farbe korrelieren.

Die Beispiele a) bis d) stellen innerhalb der Bandbreite nicht-molekularer Substanzen nur einen sehr geringen Ausschnitt dar. Die Beziehung zwischen Herstell- und Testparametern sowie Eigenschaftsausprägungen auf die Performance-Eigenschaften eines Katalysators ist in Fig. 2 dargelegt.

Wie sich aus dieser Figur ergibt, ist zunächst einmal die Synthese (Herstellparameter) für die Katalysatoreigenschaften erster Ordnung, wie zum Beispiel Kristallinität, Defektstruktur oder Teilchengrößenverteilung direkt verantwortlich.

15 Diese Katalysatoreigenschaften erster Ordnung bestimmen dann wiederum die Katalysatoreigenschaften zweiter Ordnung, wie zum Beispiel Redox-Eigenschaften, BET-Oberfläche, Adsorptionswärme oder auch Acidität aus. Sowohl die Katalysatoreigenschaften erster Ordnung als auch die Katalysatoreigenschaften zweiter Ordnung bestimmen dann die Performance-Eigenschaften, die

20 selbstverständlich wiederum von den weiteren experimentellen Deskriptoren, nämlich den Reaktionsparametern, wie zum Beispiel Reaktor und den Testparametern, wie zum Beispiel Reaktionsbedingungen und Eduktzusammensetzung abhängen.

- 25 Die vorliegende Erfindung weist einen Weg, der es gestattet
1. logische Verknüpfungen zwischen den Herstellparametern und/oder gegebenenfalls auch Eigenschaftsausprägungen von Substanzen nicht-molekularer, nicht-trivialer Substanzbibliotheken zu deren Performance-Eigenschaften herzustellen;
 - 30 2. logische Verknüpfungen zwischen den Testparametern von Substanzen nicht-molekularer, nicht-trivialer Substanzbibliotheken in einem mehr-

dimensionalen Testparameterraum und den Performance-Eigenschaften dieser Substanzen herzustellen,

wobei die Softwareumgebung mit einem nur geringen Benutzeraufwand in der Lage ist, die Prozeßschritte Herstellung, Testung und gegebenenfalls Analyse mit jeweils einem verbesserten oder mutierten Satz von Herstell- oder Testparametern solange zu wiederholen, bis das Optimum eines Materials oder das Optimum der Testbedingungen experimentell gefunden oder mathematisch vorhersagbar ist. Die Rolle des Bedieners (Fig. 3) beschränkt sich im wesentlichen darauf, chemisch sinnvolle Anfangsbibliotheken zu definieren, diverse Herstellmodule, deren Vollautomatisierung technisch schwierig ist oder derzeit unmöglich zu bewerkstelligen ist, manuell zu bedienen sowie die Resultate der computergestützten Datenauswertung auf Plausibilität zu prüfen. Bei fortschreitender Automatisierung ist es durchaus denkbar das erfindungsgemäße Verfahren vollautomatisiert durchzuführen, d.h. der Bediener gibt die gewünschten Performance-Eigenschaften und Testparameter an, während das erfindungsgemäße Verfahren die Optimierung der Substanzbibliothek ausgehend von einer virtuellen Substanzbibliothek durchführt. Der Bediener erhält dann die Ergebnisse der Datenanalyse und kann so die optimierte Substanz und die optimalen Reaktionsbedingungen erhalten und diese Erkenntnisse danach umgehend zum Beispiel im Labor- oder Technikumsmaßstab umsetzen. Obwohl diese vollautomatisierte Vorgehensweise auch jetzt bereits möglich ist, scheitert sie in vielen Fällen daran, daß die zur Erstellung einer virtuellen Substanzbibliothek erforderlichen Daten nicht vorhanden bzw. ungenügend sind und Kenntnisse über die Relation Eigenschaftsausprägung – Performance-Eigenschaften ungenügend oder nicht vorhanden sind.

Vorzugsweise werden, wie in Fig. 4 dargelegt, die Eigenschaftsausprägungen parallel zu den Herstell- und Testparametern erfaßt und in einer gemeinsamen Datenbank abgelegt. Durch chemische Plausibilitätsprüfung muß dann gegebenenfalls über die Eignung der Eigenschaftsausprägungen zur Optimierung der nicht-molekularen Bibliotheken von Fall zu Fall entschieden werden.

Die in den Fig. 1 und 4 dargestellte Methodik läßt sich wie folgt beschreiben:

Definition der anfänglichen Substanzbibliothek:

5

Dieses erfordert die Festlegung der Herstellparameter, durch die die Herstellung der Substanzen innerhalb der Substanzbibliothek eindeutig beschreibbar ist. Die Herstellparameter der Anfangsbibliothek können z.B. auf rationalem Weg, d.h. basierend auf aus der Literatur entnommenen Parametern, auf chemisch für sinnvoll erachteten Herstellparametern oder auch anhand mathematisch erarbeiteter Herstellparameter für nicht-molekulare Substanzen sehr unterschiedlich sein und sind für drei unterschiedliche Herstellmethoden (nämlich 1. Fällung, 2. Metalladsorption und 3. Anfangsnässe (*Incipient Wetness*)) in Tabelle 1 beispielhaft dargestellt. Jeder einzelne Herstellparameter kann die Eigenschaftsausprägungen und damit indirekt auch die Performance-Eigenschaften der Substanz beeinflussen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, wie z.B. Art des Prekursors oder des Trägermaterials, läßt sich jeder andere Herstellparameter quasi kontinuierlich variieren. Hier liegt ein deutlicher Unterschied zu der eingangs diskutierten Optimierung organischer Moleküle, welche auf der Variation diskreter molekularer Strukturen beruht.

20

Die Substanzen innerhalb einer erfindungsgemäß verwendeten Substanzbibliothek sind nicht in besonderer Weise beschränkt. Die Substanzen können molekular, nicht-molekular sein, es kann sich auch um Formulierungen und Materialien handeln. Vorzugsweise zu nennen sind die folgenden Klassen von derartigen Substanzen:

25

heterogene oder heterogenisierte Katalysatoren, Luminophore, elektro-optische, supraleitende oder magnetische Substanzen, oder Gemische aus zwei oder mehr davon; insbesondere intermetallischen Verbindungen, Oxide, Oxidmischungen, Mischoxide, ionische oder kovalente Verbindungen von Metallen und/oder

30

Nichtmetallen, Metalllegierungen, Keramiken, organometallischen Verbindungen und Verbundmaterialien, Dielektrika, Thermoelektrika, magnetoresistive und magnetooptische Materialien, organische Verbindungen, Enzyme, pharmazeutische Wirkstoffe, Substanzen für Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel, Futter- und
5 Futterergänzungsmittel und Kosmetika.

Dabei können die Substanzen untereinander gleich oder verschieden sein, und zwar bzgl. der (chemischen) Komponenten an sich, die das Material ausmachen, oder aber in der Konzentration gleicher Komponenten in einem zu untersuchen-
10 den Material.

Automatisierte Herstellung

15 Die Festlegung der Herstellparameter bedingt unmittelbar das Steuerungsprogramm der einzelnen Synthesemodule. Als Modul wird in diesem Zusammenhang eine prinzipiell eigenständige Syntheseeinheit, z.B. eine Flüssigkeits- oder Feststoffdosiereinheit oder eine Filtrations- und Wascheinheit verstanden. Bei optimaler Systemintegration werden die Module durch ein gemeinsames computerge-
20 stütztes Steuerungsprogramm bzw. Prozeßleitsystem kontrolliert und die einzelnen Abläufe der Module durch geeignetes Zusammenspiel von Sensorik und Aktorik gesteuert. Die Steuerung bewirkt vorzugsweise eine Synchronisation der Sensorik und Aktorik auf Echtzeitbasis. Die Herstellparameter sowie die Definition oder Charakteristika der verwendeten Synthesemodule werden vorzugsweise
25 als Information in einer Datenbank abgelegt und parallel dazu zur Steuerung der Synthesemodule in physikalische Daten umgewandelt (DA-Wandlung). Der Weg der Information in die Datenbank vollzieht sich in der Regel über AD-Wandlung und nachfolgende Formatierung der Datensequenzen.

Analyse

Die Eigenschaftsausprägungen der Substanzen („1st and 2nd order properties“), welche durch diverse Analysetechniken erhalten werden können, werden ebenfalls
5 als Information auf der Datenbank abgelegt. Je nach angewandter Analysemethode ist die Information entweder diskreter oder stetiger Natur. Beispielsweise ist die Information, ob eine bestimmte röntgenographische Phase mit besonderen Performance-Eigenschaften vorhanden ist oder nicht, diskreter Natur, während die Angabe des prozentualen Anteils dieser Phase im Material eine Information steti-
10 ger bzw. indiskreter Natur ist.

Automatisierte Testung

Die automatisierte Testung erfordert zunächst die Definition der Testmodule so-
15 wie der Festlegung eines Anfangssatzes der Testparameter, welcher den Test bzw. die Testsequenz eindeutig beschreibt. Typische Testparameter (für Katalysatoren) umfassen einerseits Testbedingungen wie Konzentration der Eduktströme, Gasdurchsatz/Raumgeschwindigkeit, Temperatur und Druck sowie andererseits charakteristische Reaktordaten wie Reaktortyp, Wärmeleitung, Dimensionen und
20 Verweilzeitcharakteristik, wie zum Beispiel Verweilzeit und/oder Raumgeschwindigkeit. Ferner, je nach Art der Substanzen in der Substanzbibliothek, können elektrische, thermische, mechanische, morphologische, optische und magnetische Testparameter bestimmt werden, wie z.B. supraleitende Eigenschaften, kritischer Strom, kritisches Magnetfeld, Leitfähigkeit, Widerstand, dielektrische Kon-
25 stante, Stärke und dielektrischer Verlust, Polarisation, Piezoelektrizität; Expansionskoeffizient, thermische Leitfähigkeit, Dampfdruck; Spannung, Anisotropie, Adhäsion, Härte, Dichte, Elastizität, Porösität; Kristallinität, Mikrostruktur, Oberflächenbeschaffenheit, Kristallorientierung; Brechungsindex, Absorption, Doppelbrechung, spektroskopische Eigenschaften, Emission, Trübheit; magnetischer
30 Widerstand, Koerzitivkraft, magnetische Suszeptibilität; Permeabilität, Reinheit, Komplexbildung.

Idealerweise werden die Testparameter sowie die Definition der Testmodule als Information in einer Datenbank angelegt und parallel zur Steuerung der Testmodule in physikalische Daten umgewandelt. Zusätzlich erfolgt die simultane Aufzeichnung und Bewertung der Testresultate, die in der Datenbank als Information abgelegt werden. Die Testparameter und Analysedaten sind meist diskreter (Komponente/Produkt vorhanden, ja oder nein) und stetiger (Konzentration der Komponente) Natur.

10 Datenerfassung

Die Datenerfassung innerhalb der Datenbank sieht vor, daß jede Substanz der Substanzbibliothek neben einer Sample ID, sämtliche Informationen aus der automatisierten Synthese, Analyse und automatisierten Testung zuzuordnen. Zwecks Rückverfolgbarkeit werden die Informationen vorzugsweise durch die Angabe von Systemzeit, Systemort und Datum vervollständigt. Die eindeutige Zuordnung einer Probe und eines Ergebnisses erfolgt über eine Zeitsignatur und eine Ausleseinheit, wie z.B. eine Barcode-Leseinrichtung. Die Anbindung der automatisierten Herstellung und Testung sowie der Analyse an eine gemeinsame Softwareumgebung sorgt für Datensicherheit und für Integrität der Daten.

Datenanalyse

Die Datenanalyse umfaßt die computergestützte Auswertung der akquirierten Daten mittels statistischer Methoden. Ziel der Datenanalyse ist es, Korrelationen zwischen den Herstellparametern (Eigenschaftsausprägungen) und den Performance-Eigenschaften zu suchen, die Parameterräume einzuengen und daraus Vorgaben für optimierte Substanzbibliotheken zu erstellen. Die prinzipielle Vorgehensweise ist in den Fig. 5a und 5b dargestellt. Fig. 5c zeigt schematisch die Methodik evolutionärer Algorithmen zur Erstellung optimierter Substanzbibliotheken. Dabei werden die Herstellparameter derjenigen Substanzen, die die besten

Performance-Eigenschaften aufweisen in systematischer Weise mutiert oder vermengt, so daß auf diese Weise modifizierte Herstellparameter für die nächste Generation von Substanzen erstellt werden.

5 Schritt 1: Die Herstell- (Eigenschafts-) und Testparameter (jede Linie steht für das Testen einer definierten Substanz innerhalb der Substanzbibliothek unter definierten Bedingungen) innerhalb eines bestimmten Parameterraums werden festgelegt.

10 Schritt 2: In Abhängigkeit von den Herstellparametern (Eigenschaftsparametern) ergibt sich für jede Substanz unter bestimmten Testbedingungen, gekennzeichnet durch eine vollständigen Satz von Testparametern, ein konkretes Testresultat (für die heterogene Katalyse ist dies in der Regel Umsatz und Selektivität als Funktion von T, p, Feedgaszusammensetzung und der Art des Reaktors).

15

20 Schritt 3: Durch Verwendung statistischer Methoden, z.B. klassischer statistischer Methoden, Regressionsmethoden, linearer oder nichtlinearer Regression, Datamining-Methoden, neuronaler Netzwerke oder evolutionärer Methoden, wie zum Beispiel schrittweise und multiple Regression, faktorielle Regression, polynomische Regression, Response Surface Regression, Principal Component Analysis, Partielle kleinste Quadrate, evolutionäre Algorithmen, Genetic Function Algorithm werden die Herstell- und Testparameter der Substanzen sowie gegebenenfalls deren Eigenschaftsausprägungen hinsichtlich ihres Einflusses auf ihre Performance-Eigenschaften geprüft. Dadurch kann der Parameterraum eingegrenzt und die Suche nach Optima für die Zielgrößen auf die einflußreichen Parameter begrenzt werden. Die Wahl der bevorzugten mathematischen Methoden und Algorithmen ist grundsätzlich offen.

25

30

Schritt 4: Durch gezieltes Experimentieren werden Trends der Selektivitätsanalyse verifiziert.

5 Schritt 5: eine optimierte Substanzbibliothek wird erstellt und durchläuft den Zyklus von neuem.

10 Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung ein Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, einen Datenträger mit eben diesem Computerprogramm und ein derartiges Computerprogramm, das mit Hilfe der erfindungsgemäßen Vorrichtung durchgeführt werden kann, um so eine Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zu ermöglichen.

15 Die vorliegende Erfindung soll nunmehr nochmals anhand eines Beispiels erläutert werden.

Beispiel

20 Im folgenden soll die Funktionsweise der erfindungsgemäßen Verfahrens anhand eines Beispiels verdeutlicht werden: Die Zielsetzung bestand darin, für eine komplexe heterogenkatalytische Reaktion die optimalen Herstell- und Testparameter aufzufinden. Als Reaktion wurde die selektive NO_x-Reduktion durch Kohlenwasserstoffe an Cu-haltigen Katalysatoren gewählt. Die Katalysatoren wurden durch einen automatisierten parallel durchgeführten Ionenaustausch von α -Al₂O₃ bzw.
25 Al₂O₃/SiO₂ (Zeolithe) in Cu-Acetat hergestellt. Dabei wurden 5 Gramm α -Al₂O₃ bzw. Zeolith mit 0,5 l Cu-Acetat-Lösung beaufschlagt und weitere 5 Stunden unter Raumtemperatur gerührt.

30 Die katalytische Reaktion erfolgte in einem 48-fach Rohrbündelreaktor, der in einer vollautomatischen Synthesegastestanlage betrieben wurde. Die Reaktion erfolgte bei einer Raumgeschwindigkeit von 50.000 h⁻¹ bezogen auf die Aktiv-

komponente. Als Kohlenwasserstoff (HC) wurde Propen eingesetzt. Zielgröße war der NO_x-Umsatz. Folgende Herstell- und Testparameter wurden innerhalb der angegebenen Grenzen variiert:

Parameter	Parametertyp	Parameterbereich
pH-Wert beim Ionenaustausch	Herstellparameter	0,68 – 11
CuAc ₂ -Konzentration beim Ionenaustausch	Herstellparameter	0,034 – 0,565 mol/l
Trocknungstemperatur	Herstellparameter	50 – 200 °C
Kalzinierungstemperatur	Herstellparameter	200 – 700 °C
HC-Konzentration	Testparameter	4,4 – 2395,6 ppm
Temperatur	Testparameter	134,3 – 665,7 °C
Sauerstoffkonzentration	Testparameter	1,01 – 8,98 vol.-%

5

Als Trägermaterialien wurden die folgenden Zeloithe/Al₂O₃ verwandt:

H-ZSM-5 (Modul~15)	("Block 1")
H-ZSM-5 (Modul~30)	("Block 2")
H-ZSM-5 (Modul~140)	("Block 5")
NH ₄ -Y (Modul~6)	("Block 3")
α-Al ₂ O ₃	("Block 4")

10

Das orthogonale Design (Schritt 1) der anfänglichen Herstell- und Testbibliothek sowie die dazugehörigen NO_x-Umsätze ("Data acquisition", Schritt 2) ist in Tabelle 2 dargelegt. Das Design sieht die Analyse von 7 Parametern, die in fünf Blöcken (jeweils ein Block steht für die Verwendung eines Zeolithen bzw. Aluminas) und insgesamt 96 katalytische Test organisiert sind, vor.

15

Unter Verwendung eines Regressionsmodells zweiter Ordnung (Schritt 3) werden die Effekte, welche die Herstell- und Testparameter auf den NO_x-Umsatz aus-

5 üben, bewertet. Eine vereinfachte Darstellung der Effekte gibt Fig. 6 in Form eines Pareto-Diagramms. Als statistisch relevant erweisen sich (mit abnehmenden Einfluß des Effekts) die Testtemperatur, der pH-Wert beim Ionenaustausch, die HC-Konzentration im Testgas sowie die CuAc_2 in der Austauschlösung. Ferner erweisen sich alle verwendeten Zeolithe/Aluminas als signifikant unterschiedlich. Katalysatoren auf Basis von Cu-getauschtem Y-Zeolith oder α -Alumina zeigen nur geringe NO_x -Aktivität. Den Parametern O_2 -Konzentration, Trocknungstemperatur und Kalzinierungstemperatur kommen praktisch keine Bedeutung zu. diese wurden bei den nachfolgenden Experimenten wie folgt konstant gehalten:

10

O_2 -Konzentration:	5 vol.-%
Trocknungstemperatur:	140 °C
Kalzinierungstemperatur:	500 °C

15 Die nachfolgende 1. optimierte Substanzbibliothek, die insgesamt 48 Experimente enthält, berücksichtigt nur diejenigen Parameter, welche sich in der Anfangs-Substanzbibliothek als signifikant herausgestellt haben und beschränkt sich auf die beiden aktivsten Zeolithmaterialien Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("Block 2") und Cu/H-ZSM-5 (M~140) ("Block 5"). Das Design der Substanzbibliothek sowie die
20 zugehörigen NO_x -Umsätze sind in Tabelle 3 dargestellt. Anzumerken ist die Verringerung der Variationsbreite für die Parameter Testtemperatur (von 250 bis 550 °C) und pH-Wert (von 4 bis 8). Das entsprechende Pareto-Diagramm in Fig. 7 weist die Parameter Testtemperatur, HC-Konzentration und pH-Wert als besonders einflußreich aus. Zudem wird aus den Daten die bessere NO_x -Aktivität des
25 Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("Block 2") gegenüber dem Cu/H-ZSM-5 (M~140) ("Block 5") ersichtlich, so daß das letzte Substanzbibliotheksdesign nur noch die letztgenannten Parameter (Testtemperatur, HC-Konzentration und pH-Wert) sowie den Cu/H-ZSM-5 (M~30) ("Block 2") berücksichtigt (Tabelle 4). Diese setzt sich aus weiteren 16 Experimenten (25 bis 40) zusammen, die zusammen mit 24 Experimenten
30 (1 bis 24), welche in der vorherigen Substanzbibliothek am Cu/H-ZSM-5

(M~30) ("Block 2") ausgeführt worden sind. Die CuAc_2 -Konzentration wurde mit 0,3 mol/l für die neuen 16 Experimente konstant gehalten.

5 Unter Verwendung eines Simplex-Algorithmus wurden das NO_x -Umsatzmaximum bei folgender Parametereinstellung gefunden: $T = 418^\circ\text{C}$, HC-Konzentration = 1698 ppm, pH-Wert für den Cu-Ionenaustausch: 6,1.

Unter anderem sind die vorstehend unter "Schritt 3" genannten mathematischen Modelle grundsätzlich für die Analyse einer Substanzbibliothek geeignet:

10

Die Auffindung von Extremalwerten innerhalb eines Parameterraums kann mit den gängigen Verfahren wie beispielsweise dem Simplex Verfahren, der Methode nach Powell, Quasi-Newton-Verfahren, oder der Methode des "simulated annealing" durchgeführt werden.

Tabelle 1

Herstellungparameter der wichtigsten Präparationstechniken für Katalysatoren

<u>1. Präzipitation/Co-Präzipitation</u>	<u>2. (Metall) Adsorption auf Träger</u>	<u>3. Porenfüllung / Anfangsnässe</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Vorläufer • Trägercharakteristik • Temperatur (Temperaturprogramme etc.) • Präzipitationsagenczien ($C_2O_4^{2-}$, CO_3^{2-}, OH^-, urea etc.) • Injektionsgeschwindigkeit, Agitation • pH-Wert • Konzentrationen • Alterung der Suspensionen (Zeit, Temperatur) • Waschen (pH, Salze, Temperatur, Volumen, Agitation) • Trocknen (statistisch/strömende Gasatmosphäre) • Kalzinierung (reduzierende/oxidierende Atmosphäre, Temperaturanstieg, maximale Temperatur) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorläufer (Wechselwirkung mit dem Träger) • Trägercharakteristik • Temperatur (Temperaturprogramme etc.) • Injektionsgeschwindigkeit, Agitation • pH-Wert • Konzentrationen • Viskosität der Vorläuferlösung • Waschen (pH, Salze, Temperatur, Volumen, Agitation) • Trocknen (statistisch/strömende Gasatmosphäre) • Kalzinierung (reduzierende/oxidierende Atmosphäre, Temperaturanstieg, maximale Temperatur) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorläufer • Trägercharakteristik • Agitation/Mischen • Konzentrationen • Viskosität der Vorläuferlösung • Druck • Trocknen (statistisch/ strömende Gasatmosphäre) • Kalzinierung (reduzierende/oxidierende Atmosphäre, Temperaturanstieg, maximale Temperatur)

Tabelle 2

Herstell-, Testparameter und gemessener NOx-Umsatz der Anfangsbibliothek („Initial Library“), Test 1-48

	BLOCK	PH_WERT	T_KALZ	CU_KONZ	T_TROCK	HC_KONZ	T_TEST	O2_KONZ	U_NOX
1	1	4,000	400,000	.200	80,000	1650,000	300,000	3,500	7,000
2	1	4,000	400,000	.200	160,000	750,000	500,000	6,500	25,000
3	1	4,000	400,000	.400	80,000	1650,000	300,000	6,500	10,000
4	1	4,000	400,000	.400	160,000	750,000	500,000	3,500	28,000
5	1	4,000	600,000	.200	80,000	1650,000	500,000	3,500	28,000
6	1	4,000	600,000	.200	160,000	750,000	300,000	6,500	4,000
7	1	4,000	600,000	.400	80,000	1650,000	500,000	6,500	32,000
8	1	4,000	600,000	.400	160,000	750,000	300,000	3,500	9,000
9	1	8,000	400,000	.200	80,000	750,000	300,000	3,500	4,000
10	1	8,000	400,000	.200	160,000	1650,000	500,000	6,500	16,000
11	1	8,000	400,000	.400	80,000	750,000	300,000	6,500	2,000
12	1	8,000	400,000	.400	160,000	1650,000	500,000	3,500	14,000
13	1	8,000	600,000	.200	80,000	750,000	500,000	3,500	8,000
14	1	8,000	600,000	.200	160,000	1650,000	300,000	6,500	4,000
15	1	8,000	600,000	.400	80,000	750,000	500,000	6,500	11,000
16	1	8,000	600,000	.400	160,000	1650,000	300,000	3,500	8,000
17	1	6,000	500,000	.300	120,000	1200,000	400,000	5,000	68,000
18	2	4,000	400,000	.200	80,000	750,000	500,000	3,500	36,000
19	2	4,000	400,000	.200	160,000	1650,000	300,000	6,500	15,000
20	2	4,000	400,000	.400	80,000	750,000	500,000	6,500	40,000
21	2	4,000	400,000	.400	160,000	1650,000	300,000	3,500	18,000
22	2	4,000	600,000	.200	80,000	750,000	500,000	3,500	15,000
23	2	4,000	600,000	.200	160,000	1650,000	300,000	6,500	36,000
24	2	4,000	600,000	.400	80,000	750,000	500,000	3,500	15,000
25	2	4,000	600,000	.400	160,000	1650,000	300,000	6,500	15,000
26	2	8,000	400,000	.200	80,000	1650,000	500,000	3,500	39,000
27	2	8,000	400,000	.200	160,000	750,000	300,000	3,500	23,000
28	2	8,000	400,000	.400	80,000	1650,000	500,000	6,500	6,000
29	2	8,000	400,000	.400	160,000	750,000	300,000	3,500	27,000
30	2	8,000	600,000	.200	80,000	1650,000	500,000	6,500	12,000
31	2	8,000	600,000	.200	160,000	750,000	300,000	3,500	9,000
32	2	8,000	600,000	.400	80,000	1650,000	500,000	6,500	15,000
33	2	8,000	600,000	.400	160,000	750,000	300,000	6,500	11,000
34	2	6,000	500,000	.300	120,000	1200,000	400,000	5,000	79,000
35	3	4,000	400,000	.200	80,000	750,000	500,000	6,500	2,000
36	3	4,000	400,000	.200	160,000	1650,000	300,000	3,500	7,000
37	3	4,000	400,000	.400	80,000	750,000	500,000	3,500	5,000
38	3	4,000	400,000	.400	160,000	1650,000	300,000	6,500	8,000
39	3	4,000	600,000	.200	80,000	750,000	500,000	6,500	6,000
40	3	4,000	600,000	.200	160,000	1650,000	300,000	3,500	4,000
41	3	4,000	600,000	.400	80,000	750,000	500,000	3,500	5,000
42	3	8,000	400,000	.200	160,000	1650,000	300,000	6,500	4,000
43	3	8,000	400,000	.200	80,000	750,000	500,000	6,500	2,000
44	3	8,000	400,000	.400	160,000	1650,000	300,000	3,500	5,000
45	3	8,000	400,000	.400	80,000	750,000	500,000	3,500	3,500
46	3	8,000	400,000	.400	160,000	1650,000	300,000	6,500	4,000

Tabelle 2

Herstell-, Testparameter und gemessener NOx-Umsatz der Anfangsbibliothek („Initial Library“), Test 1-48

	BLOCK	PH_WERT	T_KALZ	CU_KONZ	T_TROCK	HC_KONZ	T_TEST	O2_KONZ	U_NOX
49	3	1,000	600,000	-400	80,000	1650,000	500,000	3,500	9,000
50	3	1,000	600,000	-400	160,000	750,000	300,000	6,500	5,000
51	3	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	12,000
52	4	4,000	400,000	-200	80,000	1650,000	500,000	6,500	1,000
53	4	4,000	400,000	-200	160,000	750,000	300,000	3,500	2,000
54	4	4,000	400,000	-400	160,000	1650,000	500,000	3,500	1,000
55	4	4,000	400,000	-400	160,000	750,000	300,000	6,500	2,000
56	4	4,000	600,000	-300	80,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
57	4	4,000	600,000	-300	160,000	750,000	300,000	6,500	1,000
58	4	4,000	600,000	-400	80,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
59	4	4,000	600,000	-400	160,000	750,000	300,000	6,500	1,000
60	4	1,000	400,000	-200	80,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
61	4	1,000	400,000	-400	80,000	750,000	300,000	6,500	1,000
62	4	1,000	400,000	-400	160,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
63	4	1,000	600,000	-300	160,000	750,000	300,000	6,500	1,000
64	4	1,000	600,000	-300	80,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
65	4	1,000	600,000	-400	80,000	750,000	300,000	6,500	1,000
66	4	1,000	600,000	-400	160,000	1650,000	500,000	3,500	2,000
67	4	8,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	1,000
68	4	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	24,000
69	5	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	11,000
70	5	11,314	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	50,000
71	5	6,000	725,346	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	48,000
72	5	6,000	725,346	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	31,000
73	5	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	50,000
74	5	6,000	500,000	-366	120,000	1200,000	400,000	5,000	50,000
75	5	6,000	500,000	-300	13,726	1200,000	400,000	5,000	58,000
76	5	6,000	500,000	-300	226,274	1200,000	400,000	5,000	2,000
77	5	6,000	500,000	-300	120,000	4,420	400,000	5,000	2,000
78	5	6,000	500,000	-300	120,000	2393,380	400,000	5,000	71,000
79	5	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	0,000
80	5	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	665,684	5,000	4,000
81	5	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	1,015	48,000
82	5	6,000	500,000	-300	120,000	1200,000	400,000	5,000	48,000
83	5	4,000	400,000	-200	80,000	750,000	500,000	3,500	36,000
84	5	4,000	400,000	-200	160,000	1650,000	300,000	6,500	12,000
85	5	4,000	400,000	-400	80,000	750,000	500,000	6,500	31,000
86	5	4,000	400,000	-400	160,000	1650,000	300,000	3,500	14,000
87	5	4,000	600,000	-200	80,000	750,000	500,000	3,500	11,000
88	5	4,000	600,000	-200	160,000	1650,000	500,000	6,500	29,000
89	5	1,000	400,000	-200	80,000	1650,000	500,000	6,500	19,000
90	5	1,000	400,000	-200	160,000	750,000	300,000	3,500	4,000
91	5	1,000	400,000	-200	80,000	1650,000	500,000	6,500	22,000
92	5	1,000	400,000	-200	160,000	750,000	300,000	3,500	6,000
93	5	1,000	400,000	-400	80,000	1650,000	500,000	6,500	13,000
94	5	1,000	600,000	-400	160,000	750,000	300,000	3,500	7,000
95	5	1,000	600,000	-200	80,000	1650,000	500,000	6,500	13,000
96	5	1,000	600,000	-200	160,000	750,000	300,000	3,500	7,000

Tabelle 3

Herstell-, Testparameter und Gemessener NOx-Umsatz der
1. optimierten Bibliothek. Parameterraum wurde eingengt und der
Variablenbereich verringert

	BLOCK	T_TEST	HC_KONZ	PH_WERT	CU_KONZ	U_NOX
1	2	325.000	750.000	5.000	.200	17.000
2	2	325.000	750.000	5.000	.400	21.000
3	2	325.000	750.000	5.000	.600	25.000
4	2	325.000	750.000	5.000	.800	29.000
5	2	325.000	750.000	5.000	.200	17.000
6	2	325.000	1650.000	5.000	.400	26.000
7	2	325.000	1650.000	5.000	.400	31.000
8	2	325.000	1650.000	7.000	.200	19.000
9	2	325.000	1650.000	7.000	.400	24.000
10	2	475.000	750.000	5.000	.200	43.000
11	2	475.000	750.000	5.000	.400	45.000
12	2	475.000	750.000	7.000	.200	41.000
13	2	475.000	1650.000	5.000	.400	38.000
14	2	475.000	1650.000	5.000	.600	41.000
15	2	475.000	1650.000	7.000	.400	51.000
16	2	475.000	1650.000	7.000	.200	45.000
17	2	530.000	1200.000	6.000	.300	7.000
18	2	530.000	1200.000	6.000	.300	16.000
19	2	400.000	300.000	6.000	.300	21.000
20	2	400.000	2100.000	6.000	.300	85.000
21	2	400.000	1200.000	4.000	.300	33.000
22	2	400.000	1200.000	4.000	.300	32.000
23	2	400.000	1200.000	6.000	.300	32.000
24	2	400.000	1200.000	6.000	.500	71.000
25	5	325.000	750.000	5.000	.200	13.000
26	5	325.000	750.000	5.000	.400	19.000
27	5	325.000	750.000	7.000	.200	10.000
28	5	325.000	750.000	7.000	.400	12.000
29	5	325.000	1650.000	5.000	.200	22.000
30	5	325.000	1650.000	5.000	.400	26.000
31	5	325.000	1650.000	7.000	.200	14.000
32	5	325.000	1650.000	7.000	.400	18.000
33	5	475.000	750.000	5.000	.200	36.000
34	5	475.000	750.000	5.000	.400	38.000
35	5	475.000	750.000	7.000	.200	32.000
36	5	475.000	750.000	7.000	.400	30.000
37	5	475.000	1650.000	5.000	.200	46.000
38	5	475.000	1650.000	5.000	.400	43.000
39	5	475.000	1650.000	7.000	.200	41.000
40	5	250.000	1200.000	6.000	.400	42.000
41	5	250.000	1200.000	6.000	.300	7.000
42	5	550.000	300.000	6.000	.300	16.000
43	5	400.000	2100.000	6.000	.300	47.000
44	5	400.000	2100.000	6.000	.300	67.000
45	5	400.000	1200.000	4.000	.300	31.000
46	5	400.000	1200.000	4.000	.300	41.000
47	5	400.000	1200.000	6.000	.100	51.000

Tabelle 4

Herstell-, Testparameter und Gemessener NOx-Umsatz der 2. optimierten Bibliothek, Parameterraum wurde weiter eingengt und der Variablenrange verringert, Optimum (Sattelpunkt) über Simplexmethode ermittelt

	T_TEST	HC_KONZ	PH_WERT	U_NOX
1	325,000	750,000	5,000	17,000
2	325,000	750,000	5,000	21,000
3	325,000	750,000	7,000	13,000
4	325,000	750,000	7,000	17,000
5	325,000	1650,000	5,000	26,000
6	325,000	1650,000	5,000	31,000
7	325,000	1650,000	7,000	19,000
8	325,000	1650,000	7,000	24,000
9	475,000	750,000	5,000	43,000
10	475,000	750,000	5,000	45,000
11	475,000	750,000	7,000	41,000
12	475,000	750,000	7,000	38,000
13	475,000	1650,000	5,000	51,000
14	475,000	1650,000	5,000	52,000
15	475,000	1650,000	7,000	48,000
16	475,000	1650,000	7,000	49,000
17	250,000	1200,000	6,000	7,000
18	550,000	1200,000	6,000	16,000
19	400,000	300,000	6,000	21,000
20	400,000	2100,000	6,000	85,000
21	400,000	1200,000	4,000	35,000
22	400,000	1200,000	8,000	32,000
23	400,000	1200,000	6,000	71,000
24	400,000	1200,000	6,000	74,000
25	375,000	750,000	5,500	48,000
26	375,000	1650,000	5,500	64,000
27	375,000	750,000	6,800	76,000
28	375,000	1650,000	6,800	84,000
29	425,000	750,000	5,500	61,000
30	425,000	1650,000	5,500	68,000
31	425,000	750,000	6,800	67,000
32	425,000	1650,000	6,800	81,000
33	357,955	1200,000	6,150	55,000
34	442,045	1200,000	6,150	51,000
35	400,000	1200,000	5,057	41,000
36	400,000	1200,000	7,243	59,000
37	400,000	443,193	6,150	34,000
38	400,000	1956,807	6,150	88,000
39	400,000	1200,000	6,150	73,000
40	400,000	1200,000	6,150	73,000

Optimum:

T: 418°C

pH-Wert: 6.1

HC-Konzentration: 1698 ppm

hte GmbH

10. Juni 2000
H32716 RI/mp

5

Patentansprüche

1. Verfahren zur automatisierten Herstellung und iterativen automatisierten Optimierung einer Substanzbibliothek und/oder mindestens eines Reaktionsparameters bezüglich einer Performance-Eigenschaft enthaltend mindestens zwei Substanzen umfassend die Schritte :
- 10
- a) Definition mindestens eines Herstellungsparameters und mindestens eines Testparameters;
- 15
- b) Automatisiertes Erstellen einer Substanzbibliothek durch Herstellung von mindestens zwei Substanzen anhand des mindestens einen Herstellungsparameters;
- c) Automatisiertes Testen der mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek hinsichtlich mindestens einer Performance-Eigenschaft anhand des mindestens einen Testparameters;
- 20
- d) Auswerten des Tests mittels elektronischer Datenanalyse;
- e) Variation des mindestens einen Herstellungsparameters und/oder des mindestens einen Testparameters zur Optimierung der Performance-Eigenschaften, und ein- oder mehrmaliges Wiederholen der Schritte b) bis e) bzw. c) bis e); dadurch gekennzeichnet
- 25
- daß die Schritte b) bis e) in einem integrierten automatisierten Prozeß erfolgen.
- 30
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Ergebnisse der Tests unter c) zusammen mit dem zugehörigen mindestens einen Herstellungsparameter und/oder Testparameter in einer Datenbank gespeichert werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Ergebnisse unter Verwendung einer Systemzeit, des Systemorts der mindestens einen Substanz in der Substanzbibliothek und/oder der Substanzidentifikation als Zuordnungskriterium gespeichert werden.
5
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Einfluß der einzelnen Herstellungs- bzw. Testparameter auf die Performance-Eigenschaften durch Datenanalyse ermittelt wird.
10
5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Datenanalyse mittels klassischer statistischer Methoden, Regressionsmethoden, linearer oder nichtlinearer Regression, Datamining-Methoden, neuronaler Netzwerke oder evolutionärer Methoden erfolgt.
15
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, wobei mittels Datenanalyse ermittelte Parameter mit vernachlässigbarem Einfluß auf die Performance-Eigenschaften in nachfolgenden Iterationen entweder konstant gehalten werden oder in Schritt d) nicht betrachtet werden.
20
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Substanzbibliothek als die mindestens zwei Substanzen, molekulare Substanzen, nicht-molekulare Substanzen, Formulierungen, Materialien oder Gemische aus zwei oder mehr davon umfaßt.
25
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek ausgewählt werden unter:
heterogenen oder heterogenisierten Katalysatoren, Luminophore, elektro-
optischen, supraleitenden oder magnetischen Substanzen, oder Gemische
aus zwei oder mehr davon; insbesondere intermetallischen Verbindungen,
30 Oxide, Oxidmischungen, Mischoxide, ionischen oder kovalenten

Verbindungen von Metallen und/oder Nichtmetallen, Metalllegierungen, Keramiken, organometallischen Verbindungen und Verbundmaterialien, Dielektrika, Thermoelektrika, magnetoresistiven und magnetooptischen Materialien, organischen Verbindungen, Enzymen, pharmazeutischen Wirkstoffen, Substanzen für Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel, Futter- und Futterergänzungsmittel und Kosmetika und Gemische aus zwei oder mehr Oxiden.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, wobei die gewünschten Performance-Eigenschaften Aktivität und Selektivität in einer oder mehreren durch mindestens einen Katalysator katalysierten chemischen Reaktionen umfassen.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei die Testparameter, der Reaktortyp, die Betriebstemperatur des mindestens einen Katalysators und/oder des Eduktfluids sowie der Druck und/oder die Zusammensetzung des Eduktfluids und/oder Verweilzeit und/oder Raumgeschwindigkeit umfassen.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Substanzbibliothek in einer multidimensionalen Matrix oder linear angeordnet ist.
12. Vorrichtung zur automatisierten Herstellung und iterativen automatisierten Optimierung einer Substanzbibliothek, umfassend:
 - a) Mittel zur Definition mindestens eines anfänglichen Herstellungsparameters und mindestens eines Testparameters;
 - b) eine Anordnung zur automatisierten Herstellung der mindestens zwei Substanzen einer Substanzbibliothek anhand des mindestens einen Herstellungsparameters;

- 5 c) eine Testeinrichtung zum automatisierten Testen der mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek hinsichtlich mindestens einer Performance-Eigenschaft anhand des mindestens einen Testparameters;
- d) eine Anlage zur Datenanalyse zur Auswertung der Tests;
- e) Einrichtung zur Variation des mindestens einen Herstellungsparameters und/oder Testparameters zur Optimierung der Performance-Eigenschaften,
- dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 f) die Vorrichtung weiterhin Mittel zur integrierten und iterativen automatisierten Steuerung der Schritte b) bis e) bzw. c) bis e) umfaßt.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12 weiterhin aufweisend Speichermittel zum
- 15 Speichern von Testergebnissen mit dem zugehörigen mindestens einen Herstellungsparameter und/oder Testparameter und/oder Systemzeit und/oder Absolutposition der getesteten Substanz in einer Datenbank.
14. Substrat umfassend mindestens eine Substanzbibliothek enthaltend
- 20 mindestens zwei Substanzen , wobei die Substanzbibliothek erhältlich ist durch ein Verfahren zur automatisierten Herstellung und iterativen automatisierten Optimierung einer Substanzbibliothek und/oder mindestens eines Reaktionsparameters enthaltend mindestens zwei Substanzen umfassend die Schritte :
- 25 f) Definition mindestens eines Herstellungsparameters und mindestens eines Testparameters;
- g) Automatisiertes Erstellen einer Substanzbibliothek durch Herstellung von mindestens zwei Substanzen anhand des
- 30 mindestens einen Herstellungsparameters;

- h) Automatisiertes Testen der mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek hinsichtlich mindestens einer gewünschten nützlichen Eigenschaft anhand des mindestens einen Testparameters;
- 5 i) Auswerten des Tests mittels elektronischer Datenanalyse;
- j) Variation des mindestens einen Herstellungsparameters und/oder des mindestens einen Testparameters zur Optimierung der gewünschten nützlichen Eigenschaften, und ein- oder mehrmaliges Wiederholen der Schritte b) bis e) bzw. c) bis e); dadurch gekennzeichnet,
- 10 daß die Schritte b) bis e) in einem integrierten automatisierten Prozeß erfolgen.
- 15 15. Computerprogramm mit Programmcodemitteln zur Durchführung des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11.
16. Datenträger mit Computerprogramm nach Anspruch 15.
- 20 17. Computerprogramm gemäß Anspruch 15 zur Durchführung mit Hilfe der Vorrichtung gemäß Anspruch 12 oder 13.

5

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur automatisierten Herstellung und iterativen automatisierten Optimierung einer Substanzbibliothek und/oder
10 mindestens eines Reaktionsparameters bezüglich einer Performance-Eigenschaft enthaltend mindestens zwei Substanzen umfassend die Schritte:

- a) Definition mindestens eines Herstellungsparameters und mindestens eines Testparameters;
- 15 b) Automatisiertes Erstellen einer Substanzbibliothek durch Herstellung von mindestens zwei Substanzen anhand des mindestens einen Herstellungsparameters;
- c) Automatisiertes Testen der mindestens zwei Substanzen der Substanzbibliothek hinsichtlich mindestens einer Performance-
20 Eigenschaft anhand des mindestens einen Testparameters;
- d) Auswerten des Tests mittels elektronischer Datenanalyse;
- e) Variation des mindestens einen Herstellungsparameters und/oder des mindestens einen Testparameters zur Optimierung der Performance-Eigenschaften, und ein- oder mehrmaliges
25 Wiederholen der Schritte b) bis e) bzw. c) bis e); dadurch gekennzeichnet
daß die Schritte b) bis e) in einem integrierten automatisierten Prozeß erfolgen.